(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

- (19) Weltorganisation für geistiges Eigentum .
 Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 22. März 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 01/19778 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 69/94, 69/76, 65/28, 63/33, 63/72, 65/24, 69/92, C07D 241/04, C07C 323/62, 323/56, 317/46, 229/52, 229/38, C07D 213/64, C07C 235/84
- (21) Internationales Akteuzeichen:

PCT/EP00/08466

(22) Internationales Anmeldedatum:

31. August 2000 (31.08.2000)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

51368 Leverkusen (DE).

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

199 43 636.3 13. September 1999 (13.09.1999) DE

(71) Aomelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (mur für US): ALONSO-ALIJA,
Cristina [ES/DE]; Renerbachstrasse 7, 42781 Haan
(DE) HEIL, Markus [DE/DE]; Am weissen Stein
43a, 42799 Leichlingen (DE) FLUBACHER, Dietmar
[DE/DE]; Walderstrasse 352, 40724 Hilden (DE) NAAB,
Paul [DE/DE]; Amalienstrasse 29, 42287 Wuppertal
(DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, 42651 Solingen (DE). WUNDER,
Frank [DE/DE]; Viktoriastrasse 91, 42115 Wuppertal

(DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/DE]; Ziegeläckerweg 10, 69198 Schriesheim (DE). PERZBORN, Ellsabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). STAHL, Elke [DE/DE]; Reuterstrasse 124, 51467 Bergisch Gladbach (DE).

- (74) Gemeinsamer : Vertreter: BAYER AKTIENGE-SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SL, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

医电影性 计分词 医甲基甲酰甲酰甲基胺苯甲酚 计电影 医海色 联通通路 医红色红色 人名

医大脑性 医多种性 经基本证券 医二氏病 化二苯甲基甲基甲基

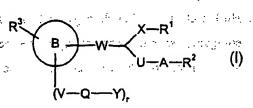
— Mit internationalem Recherchenbericht.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES WITH PHARMACEUTICAL PROPERTIES

(54) Bezeichnung: NEUARTIGE DICARBONSÄUREDERIVATE MIT PHARMAZEUTISCHEN EIGENSCHAFTEN

0 01/19778



- (57) Abstract: The invention relates to the use of compounds of formula (I) and of their salts and stereoisomers in the production of medicaments for treating cardiovascular diseases.
 - (57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) sowie deren Salze und Stereoisomere, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Best Available Copy

5

10

15

20

Neuartige Dicarbonsäurederivate mit pharmazeutischen Eigenschaften

Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, welche die lösliche Guanylatcyclase auch über einen neuartigen, ohne Beteiligung der Häm-Gruppe des Enzyms verlaufenden Wirkmechanismus stimulieren, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO), das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriposphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach der Art der Liganden in zwei Gruppen austeilen: Die partikulären, durch natriuretische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Untereinheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch CO ist in der Lage, am Eisen-Zentralatom des Häms anzugreisen, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die durch NO.

25

30

Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophysio-

logischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen, Schlaganfall und Myokardinfarkt führen kann.

5

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NOunabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

10

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylateyelase durch Angriffe am Eisenzentralatom des Härns. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser पुरान करवारे क्योंने कर अनुस्तिवास है अवांत संगठक हो Behandlungsweise.

Encourably in the relations of the age of the

15

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie 20 beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br.J.Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al, J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279). Diphenyliodonium-hexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587), sowie verschiedene substituierte Pyrazolderivate (WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619).

25

30

Die bisher bekannten Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase stimulieren das Enzym entweder direkt über die Häm-Gruppe (Kohlenmonoxid, Stickstoffmonoxid oder Diphenyliodoniumhexafluorophosphat) durch Interaktion mit dem Eisenzentrum der Häm-Gruppe und eine sich daraus ergebende, zur Erhöhung der Enzymaktivität führende Konformationsänderung (Gerzer et al., FEBS Lett.

132(1981), 71), oder über einen Häm-abhängigen Mechanismus, der unabhängig von NO ist, aber zu einer Potenzierung der stimulierenden Wirkung von NO oder CO führt (z.B. YC-1, Hoenicka et al., J. Mol. Med. (1999) 14; oder die in der WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619 beschriebenen Pyrazolderivate).

5

Die in der Literatur behauptete stimulierende Wirkung von Isoliquiritigenin und von Fettsäuren, wie z. B. Arachidonsäure, Prostaglandinendoperoxide und Fettsäurehydroperoxide auf die lösliche Guanylateyelase konnte nicht bestätigt werden (vgl. z.B. Hoenicka et al., J. Mol. Med. 77 (1999), 14).

10

Entfernt man von der löslichen Guanylatcyclase die Hām-Gruppe, zeigt das Enzym immer noch eine nachweisbare katalytische Basalaktivität, d.h. es wird nach wie vor cGMP gebildet. Die verbleibende katalytische Basalaktivität des Häm-freien Enzyms ist durch keinen der vorstehend genannten bekannten Stimulatoren stimulierbar.

15

20

Es wurde eine Stimulation von Häm-freier löslicher Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX beschrieben (Ignarro et al., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35). Allerdings kann Protoporphyrin IX als Mimik für das NO-Häm-Addukt angesehen werden, weshalb die Zugabe von Protoporphyrin IX zur Häm-freien löslichen Guanylatcyclase zur Bildung einer der durch NO stimulierten Häm-haltigen löslichen Guanylatcyclase entsprechenden Struktur des Enzyms führen dürfte. Dies wird auch durch die Tatsache belegt, dass die stimulierende Wirkung von Protoporphyrin IX durch den vorstehend beschriebenen NO-unabhängigen, aber Häm-abhängigen Stimulator YC-1 erhöht wird (Mülsch et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47).

25

Bislang wurden somit keine Verbindungen beschrieben, welche die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können.

2000

Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen oder anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen zu entwickeln.

- Die vorstehende Aufgabe wird durch die Verwendung von Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln gelöst, welche in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase auch unabhängig von NO und von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe
 zu stimulieren.
- Überraschend wurde gefunden, dass es Verbindungen gibt, welche die lösliche 10 Guanylateyelase auch unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können. Die biologische Aktivität dieser Stimulatoren beruht auf einem völlig neuen Mechanismus der Stimulierung der löslichen Guanylatcyclase. Im Gegensatz zu den vorstehend beschriebenen, aus dem Stand der Technik als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase bekannten Verbindungen sind die er-15 findungsgemäßen Verbindungen in der Lage, sowohl die Häm-haltige als auch die Häm-freie Form der löslichen Guanylatcyclase zu stimulieren. Die Stimulierung des Enzyms verläuft bei diesen neuen Stimulatoren also über einen Häm-unabhängigen Weg, was auch dadurch belegt wird, dass die neuen Stimulatoren am Häm-haltigen Enzym einerseits keine synergistische Wirkung mit NO zeigen und andererseits sich 20 die Wirkung dieser neuartigen Stimulatoren nicht durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase, 1H-1,2,4-Oxadiazol-(4,3a)-chinoxalin-1-on (ODQ), blockieren lässt.
- Dies stellt einen neuen Therapieansatz zur Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen und anderen über eine Beeinflussung des eGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen dar.
- In der EP-A-0 341 551 sind Alkan- und Alkensäurederivate wie beispielsweise (1)

 beschrieben, die potente Leukotrien-Antagonisten sind und daher beispielsweise als

 Medikamente zur Behandlung von Asthma oder Durchblutungsstörungen geeignet

·..

1.33

sind (S. 18, Z. 56-58). Eine stimulierende Wirkung dieser Verbindungen auf die lösliche Guanylatcyclase und die sich daraus ergebende Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, welche den cGMP-Signalweg beeinflussen können, ist jedoch nicht beschrieben.

5

$$S-(CH_2)_3-COOH$$
 $(CH_2)_4$
 $(CH_2)_3$
 $(CH_2)_4$
 $(CH_2)_4$
 $(CH_2)_4$
 $(CH_2)_4$
 $(CH_2)_4$
 $(CH_2)_4$

In der EP-A-0 410 241 sind weitere Alkan- und Alkensäurederivate wie beispielsweise (2) mit LTD₄-, LTC₄- oder LTE₄-antagonistischer Wirkung beschrieben.

Ö

10

8 8.7

Professional Control

In der EP-A-0 494 621 sind schwefelhaltige Alkensäurederivate wie beispielsweise

THE HARLEST THE REPORT OF THE PARTY.

(3) beschrieben, welche bei allergischen Erkrankungen, Entzündungen und Herz-

e kerker kaparen erren eta erren erren

والمراجع والمناز والمنازين والموارين والمعارين والمناز والمناز والمناز والمناز والمناز والمناز والمناز والمناز

15 Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt werden können.

all the man

5

10

$$(CH_2)_2 - COOH$$

$$(CH_2)_4 - COOH$$

$$(3)$$

In der EP-A-0 791 576 sind Benzoesäurederivate wie beispielsweise (4) beschrieben, welche zur Behandlung von Atemwegserkrankungen verwendet werden können.

Es ist jedoch nicht beschrieben, dass irgendeine der vorstehend genannten, aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen eine stimulierende Wirkung auf die lösliche Guanylatcyclase besitzt und somit zur Behandlung von Erkrankungen eingesetzt werden könnte, welche durch Beeinflussung des cGMP-Spiegels therapierbar sind.

early wastinger self. But his to be to be at

Die vorliegende Erfindung betrifft in einer bevorzugten Ausführungsform Verbin-

The super of the part of an engineering of the Book of the section

15 dungen der allgemeinen Formel (I) 1, 20 41 YOM-

$$X = R^{1}$$

$$V = Q = Y),$$

$$(I)$$

worin

B Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

0 oder 1 bedeutet.

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)₀ bedeutet,

worin

15 . R⁴

unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20

5

10

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

25

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, OCO, S-CO-, CONR⁵ oder NR⁵SO₂ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können, oder CONR⁵ bedeutet,

worin

Y

5

10

15

25.

30

R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

All Marine Control

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

which is the second of the second of the

Wasserstoff, NR⁶R⁷, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, COR⁸, CN, SR⁸, NO₂, NR¹⁰R¹¹, NR⁹COR¹², NR⁹CONR⁹R¹² oder CONR¹³R¹⁴ substituiert sein können

TARREST WORLD TO SEE THE TOTAL SECTION OF THE SECTI

makan panjara

that were taken in hits transcopers

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

10

5

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet.

R⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

医抗性病 医乳腺 医多

1 0 000

20 R¹⁰, R¹¹, R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁵ bedeuten,

25

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2, NHCOR9, Alkyl, Alko-

xy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

oder zwei Substituenten aus R¹⁰ und R¹¹ oder R¹³ und R¹⁴ miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

worin

R12

10

5

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

غيائا العدادان وفالسواف

15 -

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

25

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten He-

30 ..

terocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁹, CONR⁹,

5

SO₂NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen oder geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl oder Aralkyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Branch SR⁸, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸, CONR¹⁷R¹⁸oder

15 ...

10

NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

The words of the second of the second

and the day of the west

20

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein-oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Haloge-

nalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

worin

5 .

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂,
NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder
Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
substituiert sein kann,

15

20

und

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

25

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aro-

matischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, OH, CN, NO₂ oder NR²¹R²² be-

deutet.

worin

R²¹ und R²² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen,
Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl
mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,

W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, die eine Gruppe aus O, S(O)_q, NR²³, CO oder CONR²³ enthalten können, oder O oder S bedeutet,

worin

25 q 0, 1 oder 2 bedeutet,

R²³ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet.

30

10

15

医皮肤 医直流压力

- geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffato-U men, O. NH, S, SO oder SO2 bedeutet,
- fehlt, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Halogenalkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO2 oder NR²⁴R²⁵ substituiert sein können.

worin

15

10

5

R²⁴ und R²⁵, jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carbonylalkyl oder Sulfo-Contract the same from the same nylalkyl bedeuten,

20

R² CN. Tetrazolyl, COOR²⁶ oder CONR²⁷R²⁸ bedeutet, Logista College State College

The Back of gradients and some discountries of the contract of

worin

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;

· 高层设建设 化铁矿物物 化二氯

for the many property of a specific make

30

 R^{27} und R^{28}

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8

Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R²⁹ bedeuten,

5

oder R²⁷ und R²⁸ zusammen ein fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten kann,

worin

10

R²⁹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeu-

tet,

15

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20

25

X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine Gruppe aus O, S(O)_n, NR³⁰, CO, oder CONR³¹, oder einen drei- bis achtgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O)_n, NR³² und/oder O sowie gegebenenfalls einem oder mehreren Substituenten enthalten können,

30

worin

5:

10

0, 1 oder 2 bedeutet,

and the contract of the second second

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8
Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,
Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder
verzweigtes Arylalkyl mit 7 bis 15 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R³¹ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR³³R³⁴ bedeutet,

For the world the world to

Carrier of the second address that

unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20 mas substitution in the community of the community of

t garaga galar ga sagaga karan sarah baran sa ka ƙafa ƙ

The first of the second of the second productive

25 😘 . 🥸

R³² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8
Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen
oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹ CN, Tetražolyl, COOR³⁵ oder CONR³⁶R³⁷ bedeutet,

A control of the worth of the first of the first of the second of the

· 编数的数据 医支柱 医二进物物 (1996年)

(ii) (ii) (iii) Quarter #8 (iii) Sequet might per a si fact a describerer et al. an interque a si a communità del financia del financia del financia del financia del financia. R^{35}

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;

5 R³⁶ und R³

Committee to the second of the second

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{38} bedeuten,

10

worin

 R^{38}

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeu-

15

o de la companya de l La companya de la companya de

and the contract of the second

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20

25

mit der Maßgabe, dass Y nicht Phenyl oder ausschließlich mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF₃, OCF₃ oder CN, substituiertes Phenyl sein kann, wenn gleichzeitig B Phenyl ist, V fehlt oder O bedeutet, Q geradkettiges Alkylen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet und gegebenenfalls über ein Sauerstoffatom mit Y verknüpft ist, W eine Alkylengruppe oder eine Alkendiylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, U eine Alkylen-

gruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, S, SO oder SO₂ ist, A Phenyl ist und X geradkettiges Alkylen mit 1 bis 11 Kohlenstoffatomen ist und gegebenenfalls direkt über O, S, SO oder SO₂ an das die Gruppen W und U tragende Kohlenstoffatom gebunden ist;

5

sowie deren Stereoisomere und Salze.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I), worin

10

B Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

English State Page 1

医水面 医皮肤大胆病 医魏氏

und die anderen Substituenten wie vorstehend definiert sind.

Besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I), bei denen

15

B Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

化二氯甲基甲基甲基甲基甲基甲基

r 0 oder 1 bedeutet,

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder
S(O)₀ bedeutet

the production of the state of

worin

 R^4

25

unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch

Q

Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

0, 1 oder 2 bedeutet.

5

fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, OCO, S-CO-, CONR⁵ oder NR⁵SO₂ oder eine oder mehrere Alken- oder Alkingruppen enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können, oder CONR⁵ bedeutet.

15

10

worin

R5

20

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

talathan, tarai di

0, 1 oder 2 bedeutet,

25

Y Wasserstoff, NR⁶R⁷, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

Anne en la en etiset fora i en en en el el el

order in arcoulding rodify t

Commence of the whole of the

R9

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, COR8, CN, SR8, NO2, NR10R11, NR9COR12 NR9CONR9R12 oder CONR13R14 substituiert sein kön-

10

15 - -

5

worin

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S. N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

20

R⁸ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Koh-30 lenstoffatomen bedeutet,

R¹⁰, R¹¹, R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁵ bedeuten,

10

5

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15

oder zwei Substituenten aus R¹⁰ und R¹¹ oder R¹³ und R¹⁴
miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen
Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann.

worir

20

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

30

R¹² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

10

5

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

15

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁹, CONR⁹, SO₂NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder
verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder
verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, Halogen, SR⁸, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸,
CONR¹⁷R¹⁸oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

25

20

worin

growing the second of the second second

	R ¹⁶	Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
	e e e	bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8
		Kohlenstoffatomen bedeutet,
5	R^{17}, R^{18}	unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges o-
		der verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen,
		Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6
		bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel
		SO ₂ R ²⁰ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- o-
10	$(x_1, \dots, x_n) = (x_n, \dots, x_n)$	der mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2,
	And the second	NHCOR9, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Haloge-
	The state of the s	analkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert
· · .	e in a second of the	eisein kann, eigen eigen gegen eine gegen eine eine
		Carleyer (1907)
15		worin
		out the market of the control of the control of
		R ²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
	e glacinategi sa completa que con e	zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10
	and the court of the beautiful of the court of the	Kohlenstoffatomen bedeutet,
20	market that the second of the	Service of the service of the service of
	en de la companya de	wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehr-
	en e	fach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2,
	ing the Market Committee of the	NHCOR9, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder
25		men substituiert sein kann,
		grade de de de la companya del companya del companya de la company
	. R ¹⁹	Wangaratoff and distring a day recognizates A 11-1's
30	K	Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
JU		bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder ver-

zweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, A-

ryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

10

5

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

15

R³ Wasserstoff, OH, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

e i kaja kaligur JAK i jaj kraj de ema kemala melami

orania di Lorondo

20

geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine Gruppe aus O oder NR²³ enthalten können,

25

worin

R-

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

, . ,

5

10

U geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO₂ bedeutet,

A fehlt, Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

R² COOR²⁶ oder CN bedeutet,

15 worin

Commence Special Section

R²⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;

20 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine Gruppe aus O, S(O), NR³⁰, eine oder mehrere Alkengruppen oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O), NR³² und/oder O enthalten können.

or jour bis made come of the colorest

worin

0, 1 oder 2 bedeutet.

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Arylalkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet.

5

R³² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

10

R¹ CN oder COOR³⁵ bedeutet,

worin

R³⁵

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet;

20

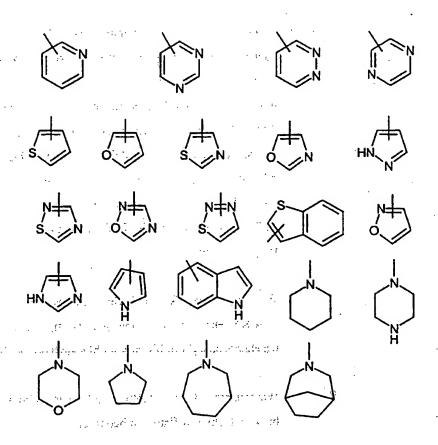
25

15

mit der Maßgabe, dass Y nicht Phenyl oder ausschließlich mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF3, OCF3 oder CN, substituiertes Phenyl sein kann, wenn gleichzeitig B Phenyl ist, V fehlt oder O bedeutet, Q geradkettiges Alkylen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet und gegebenenfalls über ein Sauerstoffatom mit Y verknüpft ist, W eine Alkylengruppe oder Alkendiylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, U eine Alkylengruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, S, SO oder SO2 ist, A Phenyl ist und X geradkettiges Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und gegebenenfalls direkt über O, S, SO oder SO2 an das die Gruppen W und U tragende Kohlenstoffatom gebunden ist;

Insbesondere bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I), bei denen

	• .:		
	В		l oder Naphthyl bedeutet
5	r	0 oder	1 bedeutet,
	V ,		der O, NR ⁴ oder S(O) _n bedeutet
		worin	
10			w
	•	R ⁴	Wasserstoff bedeutet,
		n	0 bedeutet,
	· Jan Jan	-21	Frank Dan Tena Land
15	Q,		eradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder ver-
		2Weigter	A liberation of the state of th
		zweigies	s Alkendiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet,
	Section 1 Section 18 11	die eine	oder mehrere Gruppen aus O, S(O), NR5, CONR5, S-CO-,
	Liver tages in the co	OCO en	thalten können, und ein- oder zweifach durch Halogen oder
*	. Le signes de	Hydroxy	substituiert sein können, oder CONR ⁵ bedeutet,
20		1,81	out collection
	3 25		
	****	WOIII	and the state of t
٠. ٠			Although that the second of th
	ri i	R ⁵	Wasserstoff bedeutet,
	75		and the second of the second o
25	.]	p	0 oder 1 bedeutet,
			· ·
	v ,	Wassand	20 April 19 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10
	پېښود نوم ^ه د د ده وهموم پېښود	v assersto	off, NR ⁶ R ⁷ , Phenyl, Napthyl oder einen Heterocyclus aus der
	C	Gruppe	And the Committee of th
			• •



bedeutet

5

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, COR⁸, SR⁸, NR¹⁰R¹¹, NR⁹COR¹² oder CONR¹³R¹⁴ substituiert sein können,

10

Care take to the more than the

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

10

5

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R¹⁰, R¹¹, R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br,
Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, sButyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl-

Salar Sand !

amino, NO2, CF3, OCF3 oder CN substituiert sein kann,

oder zwei Substituenten aus R¹⁰ und R¹¹ oder R¹³ und R¹⁴ miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann.

5

10

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

substituiert sein können,

15

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, CONR⁹, SO₂NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioal-

kyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸ oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

worin

R16

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁷, R¹⁸

15

20

10

5

unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann, oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten.

worin

25

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

und

30

R¹⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder vere da sa central de la central

zweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

10

5

tigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder Oganneliert sein können,

Section Street

1,7

R³ Wasserstoff, OH, F, Cl, Br, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

W. CH₂CH₂, CH=CH, CH₂O, OCH₂, CH₂OCH₂, CH₂NH, NHCH₂ oder CH₂NHCH₂ bedeutet,

25

U geradkettiges Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO₂ bedeutet,

30

A fehlt oder Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-

patraction of the

Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

R² COOR²⁶ oder CN bedeutet,

worin

R²⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet;

10

geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das eine Gruppe aus O, S(O), NR³⁰, oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O), NR³² und/oder O enthalten kann,

න ව යනු යන්න a**worin**ම ද අතුර හැන වෙන මතු දකු ව යනුවන හ

20 This typically explanation is always and the second of the constant of the

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6

25

R³² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

 $30. \ \text{The section of the constant of the section of the sectio$

10

15

worin

R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet;

mit der Maßgabe, dass Y nicht Phenyl oder ausschließlich mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF3, oder OCF3, substituiertes Phenyl sein kann, wenn gleichzeitig V fehlt oder O bedeutet, Q geradkettiges Alkylen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet und gegebenenfalls über ein Sauerstoffatom mit Y verknüpft ist, W eine Ethylengruppe oder eine Ethandiylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, U eine Alkylengruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, S, SO oder SO2 ist, A Phenyl ist und X geradkettiges Alkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und gegebenenfalls direkt über O, S, SO oder SO2 an das die Gruppen W und U tragende Kohlenstoffatom ge-

Erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

to bunden ist;

Beinen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, und die anderen Substituenten wie vorstehend definiert sind.

- 25 Besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I), bei denen
 - B einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

e graphiae in the talk

30 r 0 oder 1 bedeutet,

Control of the second

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)₀ bedeutet,

worin

 \mathbb{R}^4

5

unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

granda e de Europe

o nominal design. A nota such a social consideration of the social section of the social

15 0, 1 oder 2 bedeutet,

bunden sein können, oder CONR⁵ bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, OCO, S-CO-, CONR⁵ oder NR⁵SO₂ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander ver-

25

20

worin

R⁵

The world of the second second

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Koh-

10:

25

30

• p

lenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

0, 1 oder 2 bedeutet,

The street of the second

5 despression and the appropriate of the first of

Y Wasserstoff, NR⁶R⁷, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweig-15 Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, COR⁸, CN, SR⁸, NO₂, NR¹⁰R¹¹, NR⁹COR¹², NR⁹CONR⁹R¹² oder CONR¹³R¹⁴ substituiert sein kön-នេះ នេះ ^{មាន} ប្រ<mark>ហែញ</mark> ប្រសាសន៍ នេះ សេសន៍ មានសេសន៍ មានសេ

the statement of words to the test of the section

and search asking and the throught of a bet

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Koh-lenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus

Charles of a consisting

mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

 R^8

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

10

R⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁰, R¹¹, R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweiges Alkyl, geradkettiges oder verzweig-15 Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁵ bedeuten,

20

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2, NHCOR9, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, The second transfer of prosperior and those perfecting the second

oder zwei Substituenten aus R10 und R11 oder R13 und R14 miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

worin

of April 1970 of the rest of the state of the rest of the second of the

2000年 1900年 - 第二版 1903年 1903年 - 1903年 1903年 1903年

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 :

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO2, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin Than the little of the least of durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2, NHCOR9, Alkyl,

15

Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 20 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

with the source stages are safetiment fails than the

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

25

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁹, CONR⁹, SO2NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem o-

der verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, Halogen, SR⁸, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸, CONR¹⁷R¹⁸oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können.

10

5

worin

R¹⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

der mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2,

nalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert

15 June 1997 Comment of the first of the state of the sta

20

R¹⁷, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges o-

der verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen. Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6

Sharp the stay of their control of the

bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- o-

NHCOR9, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Haloge-Bullet Stag Miles Bullet Stilling

sein kann, A Committee of the Comm

worin

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 30 Kohlenstoffatomen bedeutet,

and the second of the second o

化二甲磺基乙基酚 医外侧 电电流电流 医电流电流

(C) 2002 Copyright Derwent Information Ltd.

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2, NHCOR9, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5

und

10

R19

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2, NHCOR9, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

15

20

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

regarded and analysis of the same state

25

Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

And the service of the control of th

W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine Gruppe aus O oder NR²³ enthalten können,

worin

R²³ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

20

5

U geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO₂ bedeutet.

fehlt, Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N
und/oder O bedeutet,

the Michigan Company of the stage and the st

والمراوي والمراكبة والمقار والمقار

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

R² COOR²⁶ oder CN bedeutet,

25 worin

::

R²⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;

30 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die ei-

the territory

ne Gruppe aus O, S(O)_r, NR³⁰, oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O)_r, NR³² und/oder O enthalten können,

worin

0, 1 oder 2 bedeutet,

10

5

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Arylalkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

R³² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R¹ CN oder COOR³⁵ bedeutet,

20

worin

R³⁵

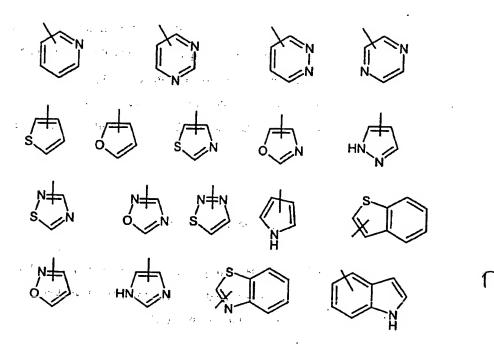
Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

25

Insbesondere bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I), bei denen

B einen Heterocyclus aus der Reihe

In the control of the control of the control of the section of the control of the c



bedeutet "

5 r 0 oder 1 be

o oder 1 bedeutet, the termination

V fehlt oder O, NR⁴ oder S(O)_n bedeutet

worin

10

R* Wasserstoff bedeutet,

n O bedeutet,
smooth talk make or one are remaind and sky consists of the control of the control

15 Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, das eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CONR⁵, S-CO- oder OCO enthalten können, und ein- oder zweifach durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, oder CONR⁵ bedeutet,

worin

R⁵ Wasserstoff bedeutet,

17、新兴县(1948年)。 第二十分

p 0 oder 1 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR⁶R⁷, Phenyl, Napthyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

bedeutet,

15

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl,

geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, COR⁸, SR⁸, NR¹⁰R¹¹, NR⁹COR¹² oder CONR¹³R¹⁴ substituiert sein können,

worin

10

5

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

15

20

R⁸

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

R⁹ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

R¹⁰, R¹¹, R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

医结膜 医内耳氏结核 计算值计

The second section with the second

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s-Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO2, CF3, OCF3 oder CN substituiert sein kann,

5

oder zwei Substituenten aus R¹⁰ und R¹¹ oder R¹³ und R¹⁴ miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

10

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

15

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO2, CF3, OCF3 oder CN substituiert sein kann; and the state of t

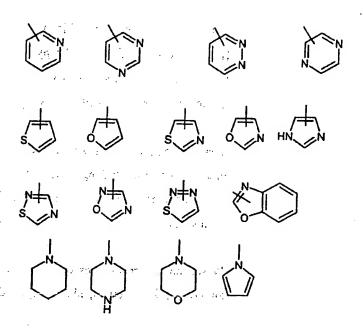
und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl 20 oder einen Heterocyclus aus der Gruppe and a property of the state of

n de la laction de la company de la comp

Acres de la companya della companya

and the first the first of the state of the

سال دور در الانتكاكسان و والم<u>اعظورة (۱۳۲۲ سال ۱۳۵۰ میلیدی) با با</u>نت آنور وی مونو بیات



substituiert sein können,

)

10

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, CONR⁹, SO₂NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸ oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können.

15

worin

R16

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

10

R17, R18

unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl, Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO2, CF3, OCF3 oder CN substituiert sein kann, oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten,

worin

of the left of the soften edited have a university of the engineering

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

Committee of the teach

The second section of the second section is

und

20

25

R¹⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Köhlenstöffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br. Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, A-

5

20

25

cetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können.

10 R³ Wasserstoff, F, Cl, Br, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

W CH₂CH₂, CH=CH, CH₂O, OCH₂, CH₂OCH₂, CH₂NH, NHCH₂ oder CH₂NHCH₂ bedeutet,

U geradkettiges Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO₂ bedeutet,

A fehlt oder Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF3, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann.

R² COOR²⁶ oder CN bedeutet,

with the more than a specific program

worin :

Part of the same of

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet;

x	geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffato-
	men bedeutet, das eine Gruppe aus O, S(O), NR ³⁰ , oder einen drei- bis
	sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen
	oder mehrere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4
	Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls e-
	nem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O), NR ³² und/oder O
	enthalten kann,
. ·.	

Consider the Constitution of the Constitution

10 worin

r 0, 1 oder 2 bedeutet,

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6

Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

R³² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen
oder Phenyl bedeutet,

ويتؤجد الجريع فيوريه وأأثر

20

5

R¹ CN oder COOR³⁵ bedeutet, the state of the state of

The first of the first of the second of the

The Ale**worin** control of the Alexander of Alexander of the Alexander of t

25

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), bei denen R¹ und R² jeweils für COOH stehen.

and the second of the second o

Anger by grant of a surprise was a sometime a some a wife of

3. "我们的是一个我们是一样的一个人的数型的特殊的人都被对于

The property of the second of the second of the second of the

10

15

Contract Contract

Insbesondere bevorzugt sind hierbei Verbindungen, bei denen B für Phenyl, R³ für H, W für CH₂CH₂ oder CH=CH, X für (CH₂)₄, U für CH₂, A für Phenyl und R¹ und R² für COOH stehen, wobei V, Q, Y und r wie vorstehend definiert sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen.

Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethylam

Line of the state of the state of

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und
Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die
Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise, beispielsweise
durch Racematspaltung oder durch chromatographische Trennung, in die stereoisomer
einheitlichen Bestandteile trennen. In den erfindungsgemäßen Verbindungen vor-

5

10

15

20

handene Doppelbindungen können in der cis- oder trans- Konfiguration (Z- oder E-Form) vorliegen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten soweit nicht anders angegeben im allgemeinen die folgende Bedeutung:

Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl, Nonyl, Decyl, Dodeyl, Eicosyl genannt.

and they appear that the west

Alkylen steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylen, Ethylen, Propylen, α -Methylethylen, β -Methylethylen, α -Ethylethylen, β -Ethylethylen, Butylen, α -Methylpropylen, β -Methylpropylen, γ -Methylpropylen, α -Ethylpropylen, β -Ethylpropylen, γ -Ethylpropylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen, Octylen, Nonylen, Decylen, Dodeylen und Eicosylen genannt.

od mente a comprehensa i visita di la compre di la compre di secondi.

Alkenyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl, Isooctenyl genannt.

وأهار والأناف الأراع والمدوري والمروا فيهجه والمعارون والميد ورواوي وموروا فياستمسيد

- Alkinyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl und 2-Hexinyl benannt.
- Alkendiyl steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit

einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Ethen-1,2-diyl, Propen-1,3-diyl, Propen-1,2-diyl, 1-Buten-1,4-diyl, 1-Buten-1,3-diyl, 1-Buten-1,2-diyl, 2-Buten-1,4-diyl, 2-Buten-1,3-diyl, 2-Buten-2,3-diyl genannt.

- Alkindiyl steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethin-1,2-diyl, Propin-1,3-diyl, 1-Butin-1,4-diyl, 1-Butin-1,3-diyl, 2-Buten-1,4-diyl genannt.
- Acyl steht im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, das über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.
- Alkoxy steht im allgemeinen für einen über einen Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen.
 Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy,
 Pentoxy Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyloxy" werden synonym verwendet.

Alkoxyalkyl steht im allgemeinen für einen Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der durch einen Alkoxyrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel

25

dargestellt werden.

Alkyl steht hierbei im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgen5

10

15

20

25

30

den Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest, dessen Kohlen-wasserstoffrest ein Cycloalkylrest ist. Der Cycloalkylrest hat im allgemeinen bis zu 8 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien genannt: Cyclopropyloxy und Cyclohexyloxy. Die Begriffe "Cycloalkoxy" und "Cycloalkyloxy" werden synonym verwendet.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen, beispielsweise 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,2,3 Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydropyranyl. Der Begriff "Heteroaryl" (bzw. "Hetaryl") steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest. Bei den in der vorliegenden Anmeldung gezeigten Heterocyclenstrukturen ist jeweils nur eine Bindung zur benachbarten Gruppe angedeutet, z.B. bei den Heterocyclenstrukturen, die für Y in Frage kommen, die Bindung zur Einheit Q.

Unabhängig davon können diese Heterocyclenstrukturen jedoch wie angegeben weitere Substituenten tragen.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I)

umfassend

10

5

الراوالي المسويلية بالأمراط فالمكافئة المراكبة [A] die Umsetzung von Aldehyden der allgemeinen Formel (II)

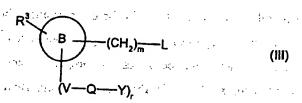
a supplied that we have the horse one state of the contract of

15 Salvania de la compansa del compansa de la compansa del compansa de la compansa del compansa de la compansa de la compansa della compansa

R¹, R², A, U und X die vorstehend angegebene Bedeutung haben, mit der Maßgabe, dass R1 und R2 nicht für freie Carbonsäuregruppen stehen dürfen,

20

mit Phosphorverbindungen der allgemeinen Formel (III) Soldware the Beauty of the Salar of the day of the analysis



worin

R3, B, V, Q, Y und r

die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

5

m

eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, und

L

für einen Rest der Formel

10

steht, worin

15

R³⁹ und R⁴⁰ unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, und

aragi (1915) shara (A**h**abisa) d

Z

ein Halogenidanion oder Tosylatanion bedeutet,

20

in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart einer Base,

und gegebenenfalls die anschließende teilweise oder vollständige Hydrolyse der Reste \mathbb{R}^1 und \mathbb{R}^2 zu freien Carbonsäuregruppen;

25 oder

[B] Verbindungen der Formel (IV),

$$R^3$$
 W
 $A-R^2$
(IV)

worin

5

Va für O oder S steht

R¹, R², R³, U, W,A, X die vorstehend angegebene Bedeutung

haben

10

mit Verbindungen der Formel (V)

Between Committee of the

umsetzt,

15

worin

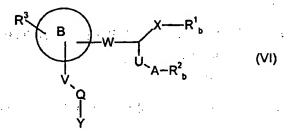
Q, Y die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

20

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[C] Verbindungen der Formel (VI),



worin

5

R³, V, Q, Y, W, U, A, B die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

R¹_b und R²_b jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei

Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest
mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

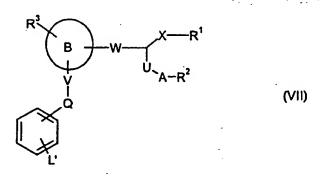
19、据为11、指数1000年度 10 MA 400

mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.

15

oder

[D] Verbindungen der Formel (VII)



worin

R¹, R², R³, V, Q, X, W, U, A, B die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

5

L' für Br, I oder die Gruppe CF₃SO₂-O steht,

mit Verbindungen der Formel (VIII)

10

M-7

(VIII)

worin

für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen o15 der verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylrest oder
Cycloalkylrest oder für einen Arylalkyl-, einen Arylalkenyl- oder einen Arylalkinylrest steht,

Z' für die Gruppierungen -B(OH)₂, -CH≡CH, -CH=CH₂ oder -Sn(nBu)₃ steht

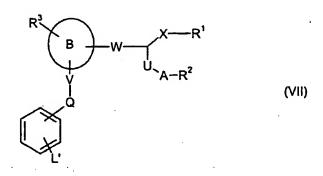
in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umsetzt;

25

20

oder

[E] Verbindungen der Formel (VII)



worin

R¹, R², R³, V, Q, X, W, U, A, B die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

L' für Br, I oder die Gruppe CF₃SO₂-O steht,

mit Verbindungen der Formel (IX)

 NHR^aR^b (IX)

15

10

worin

R^a und R^b unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bilden können,

25

in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umsetzt;

5 oder

10

15

25

[F] Verbindungen der Formel (IV),

$$R^3$$
 V_a
 V_a

worin

Va für O oder S steht

R¹, R², R³, U, W,A, X die vorstehend angegebene Bedeutung haben

mit Verbindungen der Formel (X)

E_____(X)

20 mer seeds on umsetzt, seed to be a seed t

and the second words of the second second

Q die gleichen Bedeutung wie Q hat oder Phenyl bedeutet,

E und E' jeweils unabhängig voneinander entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist, oder ein eine derartige Gruppe enthaltender Rest ist;

und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XI)

5

$$R^3$$
 W
 W
 $A-R^2$
 (XI)

worin

R¹, R², R³, A, U, V, W, X und E⁴ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

10 ·

-ggain

14.

Q' die gleiche Bedeutung wie Q hat oder 1,4-CH₂-

15

mit Aminen der Formel (XII)

NHR*Rb (XII)

Application of the state of the

umsetzt;

20

worin

25

R* und R* unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis

zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bilden können,

oder

5

[G] Verbindungen der Formel (XIII)

HO
$$X-R^1$$
 $A-R^2$
(XIII)

10

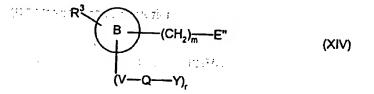
worin

 $((E_{i_1},\dots,E_{i_{k+1}},\dots,E_{i_{k+1}},\dots,E_{i_{k+1}}), \quad \text{where } \hat{\underline{X}} \in \operatorname{Const.}_{\underline{X}} \to \underline{\mathbb{C}}$

R¹, R², A, U, X and die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben.

15

mit Verbindungen der Formel (XIV)



worin

20

R³, V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

The state of the s

to the comment of the season o

E" entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist:

5 umsetzt;

oder

[H] Verbindungen der Formel (XV)

10

$$E^{m}$$
 V
 $A-R^{2}$
 (XV)

worin

15

R¹, R², A, U, X die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

20

E" entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

mit Verbindungen der Formel (XVI)

$$R^3$$
 B
 $(CH_2)_m$
 OH
 (XVI)

25 worin

R³, V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet,

5

umsetzt;

oder

M

Verbindungen der Formel (XVII)

10

$$H \xrightarrow{V} X - R^1$$
 $X - R^2$
 $X - R^2$
 $X - R^2$

worin

 R^1 , R^2 , A, U, $X^{\frac{1}{2}}$

die vorstehend angegebenen Bedeutungen ha-

mit Verbindungen der Formel (XVIII) the its or figure that the first to the the most

$$R^3$$
 $(CH_2)_{\overline{m}}$
 NH_2
 $(V-Q-Y)_r$

(XVIII)

20

worin

R3, V, Q, Y, r und Bdie vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

m eine ganze Zahl von 0 bis 5 bedeutet,

zunächst zu einer Schiffschen Base umsetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels umsetzt;

Burger Committee College December 1988

oder

[J] Verbindungen der Formel (XIX)

10

5

$$H_2N$$
 V
 $A-R^2$
(XIX)

worin

15

mit Verbindungen der Formel (XX)

20

worin

R3, V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

25

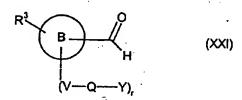
m eine ganze Zahl von 0 bis 5 bedeutet,

zunächst zu einer Schiffschen Base umsetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels umsetzt,

5 .

oder

[K] Aldehyde der Formel (XXI)



10

worin

R³, V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

mit Phosphorverbindungen der Formel (XXII)

$$(EtO)_{2} \bigcap_{O} X - R^{1}$$
(XXII)

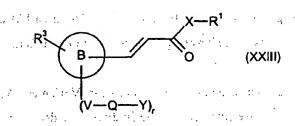
.. worin

20

X und R¹ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

zu Verbindungen der Formel (XXIII)

complete the containing of the property of the affect of



in a grand of a grand from the state of the speciment with the contract of the

...worin

R³, V, Q, Y, r, B, X und R¹

Service of the Company of the State of the S

and the second s

die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

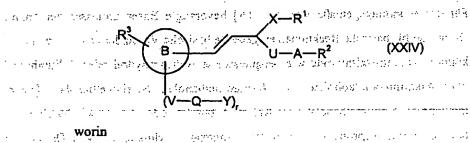
umgesetzt und anschließend durch auseinanderfolgende Reduktion der Alkengruppe und der Carbonylgruppe und anschließende Substitution der durch 10 Reduktion der Carbonylgruppe erzeugten Hydroxygruppe beziehungsweise des durch Umsetzung mit Halogenierungsmitteln aus der Hydroxygruppe erzeugten Halogenrestes mit Alkoholen, primären Aminen oder Thiolen sowie gegebenenfalls anschließende Oxidation zu den entsprechenden Sulfoxid- oder Sulfonverbindungen in Verbindungen der Formel (XXIV) überführt,

5. 4.3 (10)

Nich

15

20



Survey of the survey that the survey of the R³, V, Q, Y, r, B, X, A, R² und R¹ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, are the state of the state of the

U

für O, NH oder S steht.

5

Gemäß der vorliegenden Erfindung bedeutet beim Verfahren [A] Z bevorzugt ein Halogenidanion, insbesondere bevorzugt Chlorid, Bromid oder Iodid.

Gemäß der vorliegenden Erfindung erfolgt die beim Verfahren [A] gegebenenfalls durchzuführende teilweise oder vollständige Hydrolyse zu den entsprechenden freien Carbonsäuregruppen vorzugsweise mit starken Säuren wie z.B. HCl oder mit starken Basen wie z.B. NaOH oder LiOH, die in wässriger Lösung oder Lösungsmittelgemischen aus Wasser mit Alkoholen wie z.B. Methanol oder Ethern vorliegen.

Für das erfindungsgemäße Verfahren [A] bevorzugte inerte Lösungsmittel sind herkömmliche organische Lösungsmittel, welche sich unter den Reaktionsbedingungen
nicht verändern. Vorzugsweise können für das erfindungsgemäße Verfahren [A] Ether wie Diethylether, Butylmethylester, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol,
Toluol, Xylol oder Petrolether, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphortriamid, oder 1,3-Dimethyl-imidazolidin-2-on, 1,3-Dimethyl-tetrahydropyrimidin-2-on oder Dimethylsulfoxid verwendet werden. Es ist selbstverständlich
auch möglich, Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel zu verwenden.

Für das erfindungsgemäße Verfahren [A] bevorzugte Basen umfassen herkömmlicherweise für basische Reaktionen eingesetzte basische Verbindungen. Vorzugsweise können Alkalimetallhydride wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kaliumhydrid, oder Alkalimetallalkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat oder Kalium-t-butylat, oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid oder Natriumhexamethyldisilazan, oder Organolithium-Verbindungen wie Phenyllithium, Butyllithium oder Methyllithium verwendet werden. Gegebenenfalls kann beim erfindungsgemäßen Verfahren [A] zur Optimierung der Reaktion ein herkömmlicher Kronenether wie 18-Krone-6 zugegeben werden.

and the second second second

2000年至1月1日 - 1200日 - 1

5

10

15

20

25

30

Die Wahl des Lösungsmittels oder Base hängt von der Stabilität, Empfindlichkeit gegenüber Hydrolyse oder der CH-Aktivität der entsprechenden Phosphorverbindung ab. Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan oder Dioxan, zusämmen mit einem Co-Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder 1,3-Dimethyltetrahydropyridin-2-on oder 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on, werden als Lösungsmittel besonders bevorzugt verwendet. Alkalimetallalkoholate wie Kalium-t.-butylat oder Organolithiumverbindungen wie Phenyllithum oder Butyllithium oder Natriumhydrid werden als Basen besonders bevorzugt verwendet.

Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -80°C bis +70°C, vorzugsweise von -80°C bis +20°C ausgeführt werden.

Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Bei der Durchführung der Reaktion werden die Phosphorverbindungen im allgemeinen in einer Menge von 1-2 mol, bezogen auf 1 mol Aldehyd eingesetzt. Die Basen werden im allgemeinen in einer Menge von 1-5 mol, vorzugsweise von 1-2 mol, bezogen auf 1 mol Phosphorverbindung eingesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren [A] kann beispielsweise durchgeführt werden, indem die Base und anschließend das Aldehyd, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, zu der in einem Lösungsmittel gelösten oder suspendierten Phosphorverbindung zugegeben werden, und anschließend gegebenenfalls das Gemisch erhitzt wird. Die Aufarbeitung erfolgt auf herkömmliche Weise, durch Extraktion, Chromatographie und/oder Kristallisation.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens [A] ist es ebenfalls möglich, anstelle der vorstehend genannten Phosphoniumsalze die entsprechenden Phosphorane (U ist gleich -P(R¹²)₃=CHR) zu verwenden, die vorher in einer getrennten

Reaktion aus den entsprechenden Phosphoniumsalzen im basischen Milieu dargestellt wurden. Es hat sich jedoch als vorteilhaft erwiesen, die Reaktion mit den Phosphorverbindungen in Gegenwart von Basen als Eintopf-Verfahren durchzuführen.

Die Phosphorverbindungen der allgemeinen Formel (III) können auf folgenden verschiedenen Wegen hergestellt werden.

1.

en de servición de la companya de l En la companya de la

The first the season of the end of

(2) The Pilling of Eq. (4.4) In the first of the control of the pilling of the experience of the ex

A fine of the production of the pro

Verfahren I - 1. Variante

 R^{1} T CHO A R^{1} T CHO R^{2} CHO R^{2} CHO R^{3} CHO R^{4} CHO R^{4} CHO R^{4} CHO R^{2} CHO R^{4} CHO R

And the second of the second o

T-(CH₂)_n

R¹

T-(CH₂)_n

R²

CH₂Hal

E

CH₂Hal

E

CH₂Hal

R²

CH₂Hal

R³

CH₂Hal

R⁴

CH₂Hal

R⁴

CH₂Hal

CH₂Hal

R⁴

CH₂Hal

Carlot Marcon Carlot Company

5

10

(

wobei das Verfahren nicht auf die hier beispielhaft dargestellten Verbindungen eingeschränkt ist, bei denen Y und B für Phenyl, Q für eine Alkylenkette steht und V fehlt, sondern grundsätzlich mit Verbindungen mit beliebigen Resten V, Q, Y und B durchgeführt werden kann.

Beim ersten Reaktionsschritt A dieser Variante werden die Acetylenverbindungen (IVa) mit den Brombenzaldehyden (Va) in Lösungsmitteln wie Triethylamin, Acetonitril, Pyridin oder Gemischen davon, vorzugsweise in Triethylamin, in Gegenwart von Kupfer-(I)-Salzen und Palladium-(0)-Verbindungen, vorzugsweise in Gegenwart von Kupfer-(I)-Halogeniden wie beispielsweise Kupferiodid, und bis-(Triphenylphosphan)-Palladium-(II)-chlorid in einem Temperaturbereich von -40°C bis +80°C, vorzugsweise von 0°C bis +40°C umgesetzt.

Im zweiten Reaktionsschritt B wird die Formylverbindung (VIa) in Lösungsmitteln wie Alkoholen, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ethern wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder in basischen Lösungsmitteln wie Triethylamin, Pyridin oder Dimethylformamid, oder in Wasser oder in Gemischen aus den vorstehend genannten Lösungsmitteln unter Verwendung komplexierter Hydride wie beispielsweise Borhydriden oder Aluminiumhydriden, vorzugsweise Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid, als Reduktionsmittel in einem Temperaturbereich von -40°C bis +60°C, vorzugsweise von 0°C bis +40°C, zu den Hydroxylverbindungen (VIIa) reduziert.

Im dritten Reaktionsschritt C werden die Verbindungen (VIIa) in inerten Lösungsmitteln wie Alkoholen, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol oder Xylol oder in Ethern wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, oder in Ethylacetat, insbesondere bevorzugt in Methanol, in Gegenwart von Edelmetall-Katalysatoren wie Palladium oder Platin in einem Temperaturbereich von -30°C bis +80°C, vorzugsweise von 0°C bis +40°C, unter einem Druck von 1 bar bis 50 bar, vorzugsweise von 1 bar bis 20 bar hydriert.

15

20

25

30

7

ryr mark in the

Die Schritte B und C können auch in umgekehrter Reihenfolge ausgeführt werden.

and the second of the second o

Im vierten Schritt D werden die hydrierten Verbindungen VIIIa durch Umsetzung mit Bromierungsmitteln wie beispielsweise Phosphortribromid, Sulfonylbromid, Bromwasserstoff oder Tetrabrommethan/Triphenylphosphan in inerten Lösungsmitteln wie Ether, beispielsweise Diethylether oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffen wie Benzol oder Toluol oder besonders bevorzugt chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid oder Chloroform, in einem Temperaturbereich von -20°C bis +60°C, vorzugsweise von 0°C bis +40°C bromiert. Es können aber auch die entsprechenden Chlorverbindungen verwendet werden, die beispielsweise durch Umsetzung der Verbindungen VIIIa mit SOCI2 erhältlich sind.

Im fünften Reaktionsschritt E werden die bromierten oder chlorierten Verbindungen (IXa) mit Triphenylphosphan in inerten Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol oder Xylol, oder Benzonitril oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid oder in einem Alkohol wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol oder Isopropanol oder ohne Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von 0°C bis +200°C, vorzugsweise von +20°C bis +180°C unter Darstellung der Phosphoniumsalze Xa umgesetzt.

Über dieses Verfahren sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zugänglich, bei denen V fehlt. Bei den Verbindungen der Formeln (IVa) bis (Xa) hat der Rest R³ die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert.

Die Acetylenverbindungen der Formel (IVa) sind beispielsweise durch Umsetzung entsprechender Amine oder cyclischer Substrate mit einer nukleophilen Gruppe, beispielsweise Phenolderivate, Anilinderivate oder carbanionische Derivate wie Grignard-Reagenzien, mit ω-Halogenalkinen in Gegenwart von Basen auf bekannte Weise erhältlich. Besonders bevorzugt sind hierbei ω-Chloralkine wie beispielsweise 5-Chlor-1-pentin. Als Basen können beispielsweise Metallhydride wie Natriumhy-

drid verwendet werden. Die Umsetzung zu den Acetylenverbindungen der Formel (IVa) kann in organischen Lösungsmitteln wie beispielsweise Ethern, insbesondere Tetrahydrofuran, bei Temperaturen von +20°C bis +80°C unter Inertgasatmosphäre, beispielsweise Argon durchgeführt werden. In einigen Fällen kann es vorteilhaft sein, Komplexierungsmittel wie Hexaphosphorsäuretriamid zuzugeben. Alternativ können die Acetylenverbindungen (IVa) durch Umsetzung entsprechender Substrate mit einer nukleophil substituierbaren Gruppe, beispielsweise ω-Halogenalkylphenylverbindungen, vorzugsweise ω-Chloralkylphenylverbindungen, mit Acetyliden wie beispielsweise Natriumacetylid oder Lithiumacetylid unter dem Fachmann bekannten Bedingungen erhalten werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, 3.Auflage, Wiley, S. 429).

THE REPORT OF THE PROPERTY OF

(2) Application of the control of

(4) Service of the second o

Verfahren I – 2. Variante

 $(CH_2)_{\overline{n-2}} CH_2OH \xrightarrow{A} (CH_2)_{\overline{n-2}} CH_2Br$

 $(CH_2)_{h-2}CH = CH$ Br

large seeding of the control of the

 $(CH_2)_{n-2}CH = CH_2)_{pOH}$

The series of th

(CH.) CH P(C H.)

wobei das Verfahren nicht auf die hier beispielhaft dargestellten Verbindungen eingeschränkt ist, bei denen Y und B für Phenyl, Q für eine Alkylenkette steht und V fehlt, sondern grundsätzlich mit Verbindungen mit beliebigen Resten V, Q, Y und B durchgeführt werden kann.

5

Im ersten Reaktionsschritt werden die als Ausgangsverbindungen verwendeten Alkohole bromiert, wobei als Bromierungsmittel beispielsweise die Verbindungen eingesetzt werden können, die im Schritt D der 1. Variante des Verfahrens I aufgeführt sind.

10

Die so erhaltenen Bromide werden wie im Schritt E der 1. Variante von Verfahren I mit Triphenylphosphan umgesetzt.

15

Im nächsten Reaktionsschritt wird wie vorstehend erläutert das reaktive Ylid erzeugt und dieses mit einem Brombenzaldehyd mit gewünschtem Substitutionsmuster umgesetzt.

20

Aus der so erhaltenen Verbindung können durch Umsetzung mit einer Base, vorzugsweise t-Butyllithium in einem inerten Lösungsmittel (Tetrahydrofuran), bei tiefen Temperaturen und anschließender Zugabe eines entsprechenden Elektrophils wie Paraformaldehyd oder Ethylenoxid die entsprechenden primären Alkohole (W' ist eine Direktbindung) erhalten werden. Wahlweise können die so erhaltenen Verbindungen mit einem gegebenenfalls geschützten Hydroxyalkin wie dem Tetrahydropyranylether von Propargylalkohol unter den gleichen Bedingungen wie im Verfahrensschritt I der 1. Variante von Verfahren I umgesetzt (W' bedeutet C=C) und anschließend durch eine Hydrierung, die analog zu Schritt C der 1. Variante von Verfahren I durchgeführt werden kann, zu den primären Alkoholen umgewandelt werden. Die so erhaltenen primären Alkohole werden analog zur 1. Variante des Verfahrens I in die entsprechenden Phosphoniumsalze überführt.

30

25

10

Über dieses Verfahren sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zugänglich, bei denen V fehlt.

Die als Ausgangsverbindungen bei diesem Verfahren verwendeten Alkohole, beispielsweise Hydroxyalkyloxyphenylverbindungen beziehungsweise Hydroxyalkylphenylverbindungen, sind entweder käuflich erhältlich oder durch dem Fachmann bekannte herkömmliche Reaktionen darstellbar.

Bei den im vorstehenden Diagramm aufgeführten Verbindungen hat der Rest R³ die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert.

والجاداء فعلى أحار بمناصره الجمد بصافحتني المتأجد بتبعد الانهج بمتقول المراسج والسمقيل ماليبالدات

Xla

Verfahren II - 1. Variante

ing and the same and a same and a 🛣 🗴

XIIIa

XIVa

- wobei das Verfahren nicht auf die hier beispielhaft dargestellten Verbindungen eingeschränkt ist, bei denen Y und B für Phenyl, Q für eine Alkylenkette steht und V für O steht, sondern grundsätzlich mit Verbindungen mit beliebigen Resten V, Q, Y und B durchgeführt werden kann.
- 10 Im ersten Reaktionsschritt dieser Variante werden die Bromverbindungen (XIa) mit den Phenolen (XIIa) in bevorzugten Lösungsmitteln wie Wasser oder Alkoholen wie

beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ethern wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethyloxymethan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, oder Acetonitril oder Ketonen wie beispielsweise Aceton, besonders bevorzugt in Isopropanol, in Gegenwart von Basen wie Alkalimetallhydroxiden, Carbonaten oder Alkoholaten wie beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumethanolat oder Kalium-t.-butylat in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, vorzugsweise von +20°C bis +180°C umgesetzt.

Im zweiten Schritt B werden die Phenylether (XIIIa) mit Tosylchlorid in inerten Lösungsmitteln wie Ether, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Kohlenwasserstoffen wie Benzol oder Toluol, oder chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Chloroform oder Methylenchlorid, oder in Ethylacetat, Aceton oder Acetonitril, vorzugsweise in Methylenchlorid, in Gegenwart von Basen wie Triethylamin, Pyridin oder Dimethylaminopyridin, vorzugsweise in Gegenwart von Pyridin, in einem Temperaturbereich von -30°C bis +50°C, vorzugsweise von -10°C bis +30°C umgesetzt.

Im dritten Reaktionsschritt C werden die Tosylverbindungen (XIVa) mit Triphenylphosphan in bevorzugten Lösungsmitteln wie Kohlenwasserstoffen, beispielsweise Benzol oder Toluol, Benzonitril, Acetonitril, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, oder ohne Lösungsmittel, besonders bevorzugt in Acetonitril, in einem Temperaturbereich von 0°C bis +200°C, vorzugsweise von +20°C bis +180°C unter Erhalt der Phosphoniumsalze (XVa) umgesetzt.

25

20

Bei den Schritten B und C kann die Hydroxyverbindung XIIIa auch analog zu den Schritten D und E der ersten Variante des Verfahrens A zunächst in das Bromid und anschließend in das Phosphoniumsalz überführt werden.

Exploration in the second of t

Uber dieses Verfahren sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zu-

राज्यानीको अस्तर । १ - १८ छन्। अस्तर अस्तर विद्यार **१८ ३**०० च

Für den Fall, dass B für einen Heterocyclus steht, kann das Verfahren auch dermaßen durchgeführt werden, dass anstelle des Bromids (XIa) der entsprechende Alkohol mit einer Verbindung (XIIa) umgesetzt wird, welche anstatt der direkt am Heterocyclus befindlichen Hydroxygruppe eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise einen Halogenrest, eine Tosyl-, Mesyl- oder Triflatgruppe besitzt und zudem anstatt dem Rest (CH₂)_mOH eine Estergruppe aufweist. Durch anschließende Reduktion der Estergruppe mit gängigen Reduktionsmitteln wie beispielsweise LiAlH₄ kann die Verbindung der Formel (XIIIa) erhalten werden.

10

5

Verfahren II - 2. Variante

OH PPh₃ HBr

15

wobei das Verfahren nicht auf die hier beispielhaft dargestellten Verbindungen eingeschränkt ist, bei denen Y und B für Phenyl stehen, sondern grundsätzlich mit Verbindungen mit beliebigen Resten Y und B durchgeführt werden kann.

20

25

Bei dieser Variante werden die entsprechenden Alkohole, beispielsweise Hydroxyalkylphenylverbindungen, mit Triphenylphosphoniumhydrobromid in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Acetonitril bei einer Temperatur von +30°C bis +100°C, vorzugsweise von +50C bis +90°C umgesetzt. Die Ausgangsverbindungen können auf herkömmliche Weise erhalten werden. Beispielsweise können für den Fall, dass V gleich O ist, durch Umsetzung einer entsprechenden Halogenverbindung, beispielsweise einer Halogenalkylphenylverbindung, vorzugsweise einer Chlor- oder Bromalkylphenylverbindung wie beispielsweise Benzylbromid, mit ei-

(C) 2002 Copyright Derwent Information Ltd.

nem entsprechenden Alkohol, beispielsweise einer Phenolverbindung wie beispielsweise 2-Hydroxybenzylalkohol, in einem organischen Lösungsmittel wie einem Alkohol, vorzugsweise Isopropanol, in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Kaliumcarbonat bei einer Temperatur von +30 bis 100°C, vorzugsweise +50 bis 90°C umgesetzt.

Bei den in den vorstehenden Diagrammen des Verfahrens II aufgeführten Verbindungen hat der Rest R³ die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert. Der Rest V kann für O stehen oder fehlen.

10

5

Verfahren II - 3. Variante

The state of the s

wobei das Verfahren nicht auf die hier beispielhaft dargestellten Verbindungen eingeschränkt ist, bei denen Y und B für Phenyl stehen, sondern grundsätzlich mit Verbindungen mit beliebigen Resten Y und B durchgeführt werden kann.

Bei dieser Variante wird der Alkohol zunächst gemäß dem Schritt D des Verfahrens

I, Variante 1,in ein Halogenid überführt, welches anschließend analog zum Schritt E

A topage of the product of the contribution and

and the second of the second o

10

15

des Verfahrens I, Variante 1, zum gewünschten Phosphoniumsalz umgesetzt werden kann.

Bei dieser Variante haben Q und R3 die vorstehend angegebenen Bedeutungen.

Die Aldehyde der allgemeinen Formel (II) können in Abhängigkeit der Bedeutungen der verschiedenen Reste beispielsweise über folgende Verfahren hergestellt werden.

Verfahren III

$$(CH_{2})_{o} \times (CH_{3})_{3} \times (CH_{2})_{o} \times (CH_{3})_{3} \times (CH_{2})_{o} \times (CH_{3})_{3} \times (CH_{2})_{o} \times (CH_{3})_{3} \times (CH_{2})_{o} \times (CH_{3})_{o} \times (CH_$$

Im ersten Reaktionsschritt A dieser Variante wird das Keton XVIa (wobei o 3, 4 oder 5 bedeutet) mit 4-Halogenmethylbenzoesäureestern oder 4-Halogensulfenylbenzoesäureestern, wobei der Halogenrest vorzugsweise Chlor oder Brom ist, beziehungsweise den entsprechenden Nitrilen in inerten Lösungsmitteln wie einem Ether, bei-

10

15

20 -

25

30

spielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid, oder Dimethylsulfoxid, oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Dimethylformamid, in Gegenwart von Basen wie Alkalimetallhydriden, Amiden oder Alkolaten wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Lithiumdiisopropylamid, Kaliumethylat, Natriumethylat, Kaliummethylat oder Kalium-t.-butylat, besonders bevorzugt in Gegenwart von Natriumhydrid, in einem Temperaturbereich von -40°C bis +60°C, besonders bevorzugt von -20°C bis +30°C umgesetzt.

Im zweiten Reaktionsschritt B werden die Ketone XVIIa in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid oder Alkoholen, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder in Wasser oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Dimethylformamid oder Ethanol, in Gegenwart von Basen wie Alkalimetallhydroxiden, Alkalimetallcarbonaten oder Alkalimetallalkoholaten wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-t.-butanolat, besonders bevorzugt in Gegenwart von Kalium-t.-butanolat, in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, besonders bevorzugt von +20°C bis +100°C, unter Erhalt der Verbindungen XVIIIa umgesetzt.

de la cipal del Samo La cologia esta comita de la color del periode la cual sentimente della

Im dritten Reaktionsschritt C werden die Verbindungen XVIIIa in Lösungsmitteln wie Alkoholen, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder in Ethern, beispielsweise Methylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder in chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder Carbonsäuren wie Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Trifluoressigsäure, in Gegenwart von Säuren wie Mineralsäuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure oder Carbonsäuren, beispielsweise Essigsäure oder Trifluoressigsäure, besonders bevorzugt in Gegenwart von Essigsäure, insbesondere bevorzugt in Gegenwart von Trifluoressigsäure, sowohl als Lösungsmittel als auch als Säure, in einem Temperaturbereich von –20°C bis +60°C, besonders bevorzugt von 0°C bis +30°C unter Erhalt der Carbonsäuren XIXa verseift.

The state of the s

10

15

20

25

30

Im vierten Schritt D werden die Carbonsäuren XIXa in Lösungsmitteln wie Ether, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder in chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Tetrahydrofuran, unter Verwendung von Borverbindungen als Reduktionsmittel, beispielsweise Boran oder der Boran-Dimethylsulfid-Komplex, in einem Temperaturbereich von -40 °C bis +60°C, besonders bevorzugt von -20°C bis +30°C, unter Erhalt der Hydroxylverbindungen XXa reduziert.

Im fünften Reaktionsschritt E werden die Hydroxyverbindungen XXa in Lösungsmitteln wie Ether, beispielsweise Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder in chlorierten Wasserstoffen wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder in Dimethylsulfoxid oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Dichlormethan, unter Verwendung von Oxidationsmitteln wie Pyridiniumchlorchromat, Chrom-(VI)-Salzen, Dimethylsulfoxid/ Pyridin/SO3, katalytischen Mengen von Tetraalkylammoniumperruthenat in Gegenwart von N-Methylmorpholinoxid und Molekularsieb, Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid/ Triethylamin, besonders bevorzugt unter Verwendung von Pyridiniumchlorchromat, katalytischen Mengen von Tetraalkylammoniumperruthenat in Gegenwart von N-Methylmorpholin und Molekularsieb oder Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid/,Triethylamin, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin, Diisopropylamin, Pyridin oder Dimethylaminopyridin, besonders bevorzugt in Gegenwart von Triethylamin, in einem Temperaturbereich von – 20°C bis +60°C, besonders bevorzugt von 0°C bis +30°C, unter Erhalt der Aldehyde XXIa oxidiert.

Die cyclischen Ketone XVIa sind entweder käuflich oder auf dem Fachmann bekannten herkömmlichen Wegen, beispielsweise durch Dieckmann-Kondensation der entsprechenden Carbonsäuredieester darstellbar.

Die mit den Ketonen XVIa umzusetzenden 4-Chlormethylbenzoesäureester oder 4-Chlorsulfenylbenzoesäureester bzw. die entsprechenden Nitrile sind entweder käuflich oder auf dem Fachmann bekannten herkömmlichen Wegen darstellbar.

and the state of the same of the bar

Bei den in dem vorstehenden Diagramm des Verfahrens III aufgeführten Verbindungen haben die Reste R², R³⁵ und U die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert und steht o für eine ganze Zahl von 1 bis 12.

gradu para di salah s

in the second of the second

Mit dem Verfahren III können Aldehyde (II) hergestellt werden, bei denen X für eine Alkylenkette, U für -CH₂-, R¹ für COOR³⁵ und R² für CN oder COOR²⁶ steht.

Verfahren IV

Bei diesem Verfahren wird ein Malonsäurediester (wobei als alkholische Komponente R' ein Allylrest oder niedere Alkylreste wie Methyl, Ethyl, t-Bu oder ein Benzylrest eingesetzt werden können) durch zwei aufeinanderfolgende Umsetzungen mit entsprechenden Elektrophilen in einen 2,2-disubstituierten Malonsäurediester über-

15 führt. Beispielsweise kann der als Ausgangsverbindung verwendete Malonsäurediester zunächst in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriumhydrid,
Triethylamin, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, DABCO, Kaliumhydroxid, Lithiumdiisopropylamid oder Natriumamid, bevorzugt Natriumhydrid, mit einem ent-

10

15

20

sprechenden Elektrophil wie einem entsprechenden Halogenid, Tosylat, Mesylat oder Triflat, zum Beispiel einem Halogenid wie ω-Chlor- oder ω-Bromcarbonsäureester, beispielsweise Bromessigsäuremethylester, in einem Lösungsmittel wie Dioxan bei Temperaturen von 0 bis 50°C umgesetzt werden. In einem zweiten Schritt kann das so erhaltene monsubstituierte Malonsäurediesterderivat durch Umsetzung mit einem entsprechenden Elektrophil wie einem entsprechenden Halogenid, Tosylat, Mesylat oder Triflat, zum Beispiel einem 2-Halogenbenzylderivat wie 2-(Bromomethyl)-benzoesäuremethylester, in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriumhydrid, Triethylamin, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, DABCO, Kaliumhydroxid, Lithiumdiisopropylamid oder Natriumamid, bevorzugt Natriumhydrid, in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid bei Temperaturen von 0 bis 50°C umgesetzt werden. Die Umsetzungen mit den beiden Elektrophilen können jedoch auch in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werde.

Das so erhaltene 2,2-disubstituierte Malonsäurediesterderivat kann durch Reaktion mit einer Säure wie beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, oder durch Reaktion mit einer Base wie Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid, oder durch eine Palladium-katalysierte Reaktion wie beispielsweise mit Ameisensäure in Gegenwart eines Pd-Katalysators, vorzugsweise eines Pd(II)-Katalysators wie Palladium-(II)-acetat, und eines Phosphans wie Triphenylphosphan und einer Base wie einem Amin, vorzugsweise Triethylamin, in einem Lösungsmittel wie Dioxan bei Temperaturen von 20 bis 120°C durch Esterspaltung und anschließende Decarboxylierung bei erhöhten Temperaturen in die entsprechenden Carbonsäurederivate überführt werden.

25

Diese Carbonsäurederivate können ihrerseits durch eine Reduktion mit herkömmlichen Reduktionsmitteln wie beispielsweise Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL), Lithiumaluminiumhydrid oder Borhydriden wie Boran in Tetrahydrofuran zu den entsprechenden Alkoholen umgesetzt werden.

orazenen irak

A STATE OF THE STATE OF

The second section of the second

10

15

Diese Alkohole können schließlich mit herkömmlichen milden Oxidationsmitteln wie Cr-(VI)-Verbindungen wie PDC oder PCC, Kaliumpermanganat, Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid/Triethalmin (Swern-Oxidation) oder Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) in Gegenwart einer Base wie N-Methylmorpholinoxid und Molsieb oder durch die Dess-Martin-Oxidation zu den entsprechenden Aldehyden oxidiert werden.

Bei den in dem vorstehenden Diagramm des Verfahrens IV aufgeführten Verbindungen haben die Resie R^1 , R^2 , U, X die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert, wobei jedoch X nicht O und R^1 und R^2 keine freien Carboxylfunktionen sein dürfen.

Verfahren V

Bei dieser Variante wird zunächst ein Benzaldehydderivat mit einem Tetrahydofuranonphosphoran in einem organischen Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid unter

10

15

25

Erhitzen umgesetzt. Das so erhaltene Alken wird anschließend mit herkömmlichen Reduktionsmitteln wie Pd/H₂/C zum entsprechenden 3-Benzoylmethyltetrahydrofuranonderivat umgesetzt. Dieses wird anschließend durch Ringöffnung unter Zugabe einer Säure wie HBr unter Erhitzen in Buttersäurederivat überführt. Die anschließend Reduktion mit hierfür herkömmlich verwendeten Reduktionsmitteln wie Boran in einem organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran ergibt zunächst den entsprechenden Alkohol, der anschließend mit einem üblichen Reduktionsmittel, wie Pyridiniumdichromat (PDC) zum Aldehyd oxidiert werden kann. Durch Umsetzung mit einer Verbindung R¹-Xa-Nu in Gegenwart einer herkömmlichen Base wie beispielsweise NaHCO₃ kann die Seitenkette entsprechend verändert werden. Diese Seitenkettenvariation kann aber auch erst nach der Umsetzung des Aldehyds mit einem Phosphoniumsalz gemäß Verfahren A durchgeführt werden.

Bei den im vorstehenden Schema angegebenen Verbindungen haben R¹ und R² die vorstehend angegebenen Bedeutungen. Xa hat die vorstehend angegebene Bedeutung von X, trägt aber zusätzlich eine nukleophile Gruppe Nu wie beispielsweise eine Aminogruppe und ist um die bereits im Molekül in der Seitenkette vorhandenen Kohlenstoffatome vermindert.

20 <u>Verfahren VI</u>

Bei diesem Verfahren wird ein Alkenderivat in Lösungsmitteln wie Alkoholen, Wasser, Benzol, Toluol, Ethern wie Dimethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Estern wie Ethylacetat, oder in Kohlenwasserstoffen wie Hexan, oder in Aminen wie Triethylamin oder in Ammoniak mit einem Reduktionsmittel wie Wasserstoff in Gegenwart

5

10

15

20

25

eines Metalikatalysators wie den Oxiden oder löslichen Komplexen von Palladium, Platin, Ruthenium oder Nickel, oder mit einem Metall wie Lithium oder Natrium, oder mit Hydrazin oder Arylaralkoxy-substituierten Hydrazinen umgesetzt. Das Produkt dieser Reaktion ist ein Alkanderivat, worin W der allgemeinen Formel (I) -CH₂CH₂- oder -CH₂CH₂- bedeutet. Der normale Temperaturbereich für dieses Verfahrens beträgt -20°C bis +30°C.

Bei den in dem vorstehenden Diagramm des Verfahrens VI aufgeführten Verbindungen haben die Reste R²⁶, R³⁵, U und X die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 1 definiert. R' steht für einen der Substituenten, die gemäß Anspruch 1 an U vorhanden sein kann. R steht für den Rest der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei R einen Arylrest, aber keine Doppelbindung enthalten darf.

La Mart Cree No. 100 Land

Das erfindungsgemäße Verfahren B kann vorzugsweise in Acetonitril durch Reaktion der Verbindungen (IV) und (V) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Et₃N, DABCO, K₂CO₃, KOH, NaOH, Cs₂CO₃ gegebenenfalls mit NaI als Katalysator oder NaH durchgeführt werden. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von –20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren B wird eine Verbindung der Formel (I) durch nukleophile Substitution einer Abgangsgruppe E in der Verbindung der Formel (V) durch die Hydroxy- oder Thiolfunktion der Verbindung der Formel (IV) dargestellt. Als Abgangsgruppen E kommen hierbei beispielsweise in Frage: Halogen, beispielsweise Cl, Br, I, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/PPh₃ aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsonobu-Reaktion).

医环腺性纤维性 化二硫合物 医二甲烷 经收益

通 糖品 经分量的 经分分 人名西西斯 人名克斯 (See Market Britishy through the A

Die als Ausgangsverbindung verwendete Verbindung der Formel (IV) kann durch Umsetzung einer entsprechenden Phosphoniumverbindung wie beispielsweise 2-

Hydroxybenzyltriphenylphosphoniumbromid mit einem entsprechenden Aldehyd (II) analog zum Verfahren A hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel (V) sind käuflich erhältlich oder auf dem Fachmann bekannte herkömmliche Weise zugänglich.

5

10

15

Beim erfindungsgemäßen Verfahren C wird eine Verbindung der Formel (I), bei der R¹ und R² jeweils für eine freie Carboxylfunktion stehen, durch Überführung von Ester- und/oder Nitrilfunktionen der Verbindung (VI) in die entsprechenden freien Carboxylfunktionen erhalten. Diese Reaktion kann beispielsweise durch Zugabe wässriger Lösungen starker Säuren wie z.B. HCl oder H₂SO₄, oder starker Basen wie z.B. NaOH, KOH oder LiOH erfolgen. Die Reaktion kann vorzugsweise in einem herkömmlichen organischen Lösungsmittel, welches sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändert, oder in Wasser durchgeführt werden. Vorzugsweise können für das erfindungsgemäße Verfahren C Ether wie Diethylether, Butylmethylester, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Petrolether, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphortriamid, oder 1,3-Dimethyl-imidazolidin-2-on, 1,3-Dimethyl-tetrahydropyrimidin-2-on, Acetonitril, Essigsäureethylester oder Dimethylsulfoxid verwendet werden. Es ist selbstverständlich auch möglich, Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel zu verwenden.

20

25

Erfindungsgemäß bevorzugt ist beispielsweise die Durchführung der Reaktion in einem Gemisch aus Wasser und Methanol. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

30

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel (VI) können auf einen der in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Wege zur Herstellung

έi

der Verbindungen der Formel (I) dargestellt werden, beispielsweise gemäß Verfahren
A.

angle to say of the great the control of an early to be a workers

Beim erfindungsgemäßen Verfahren D wird eine Verbindung der Formel (I) durch

Umsetzung einer Verbindung der Formel (VII), welche eine substituierbare Gruppe
L' enthält, mit einer Verbindung der Gruppe (VIII) in Gegenwart einer Palladiumverbindung sowie gegebenenfalls eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe im basischen Medium dargestellt. Die Reaktion stellt formal eine reduktive Kupplung der Verbindungen der Formeln (VII) und (VIII) dar, wie sie z.B. in L.S. Hegedus, Organometallics in Synthesis, M. Schlosser, Ed., Wiley & Sons, 1994, beschrieben ist.

Als substituierbare Gruppe L' bei den Verbindungen der Formel (VII) kann beispielsweise ein Halogenrest wie Br oder I oder eine herkömmliche Abgangsgruppewie beispielsweise ein Triflatrest verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel (VIII) enthalten eine reaktive Gruppe Z', welche aus der Gruppe, bestehend aus B(OH)₂, CH=CH, CH=CH₂ oder Sn(nBu)₃, ausgewählt werden kann.

15 or all transferentiation will adulted affile control the term not come provinced

der Verhandt zuter von ihm eine Wie und icht daz, wie was auch von ih. E. Harre e

- Als Palladiumverbindung kann eine Palladium(II)-Verbindung wie z.B. Cl₂Pd(PPh₃)₂ oder Pd(OAc)₂ oder eine Palladium(0)-Verbindung wie z.B. Pd(PPh₃)₄ oder Pd₂(dba)₃ verwendet werden. Falls erforderlich, können dem Reaktionsgemisch noch zusätzlich ein Reduktionsmittel wie beispielsweise Triphenylphosphin, BINAP oder andere Zusatzstoffe wie beispielsweise Cu(I)Br, NBu₄NCl, LiCl oder Ag₃PO₄ zugesetzt werden (vgl. hierzu T Jeffery, Tetrahedron lett. 1985, 26, 2667-2670; T. Jeffery, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 1287-1289; S. Brase, A. deMejiere in "Metalcatalyzied cross-coupling reactions", Ed. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim 1998, 99-166).
- Die Reaktion wird in Gegenwart einer herkömmlichen Base wie z.B. Na₂CO₃, NaOH oder Triethylamin durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen die vorstehend beim

the control of the company of the control of the company of the control of the company of the control of the co

Kanis Water J.

15

25

Verfahren C genannten organischen Lösungsmittel in Frage, wobei Ether wie beispielsweise Dimethoxyethan besonders bevorzugt sind. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel (VII) können auf einen der in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Wege zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) dargestellt werden, beispielsweise gemäß Verfahren A. Die Verbindungen der Formel (VIII) sind käuflich erhältlich oder auf dem Fachmann bekannte herkömmliche Weise darstellbar.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren E wird eine Verbindung der Formel (I) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (VII), welche eine substituierbare Gruppe L' enthält, mit einer Verbindung der Gruppe (IX) in Gegenwart einer Palladiumverbindung sowie gegebenenfalls eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe im basischen Medium dargestellt. Die Reaktion stellt formal eine reduktive Kupplung der Verbindungen der Formeln (VII) und (IX) dar, wie sie z.B. von J. F. Hartwig, Angew. Chem. 1998, 10, 2154, beschrieben ist.

Als substituierbare Gruppe L' bei den Verbindungen der Formel (VII) kann beispielsweise ein Halogenrest wie Br oder I oder eine herkömmliche Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Triflatrest verwendet werden.

Als Palladiumverbindung kann eine Palladium(II)-Verbindung wie z.B. Cl₂Pd(PPh₃)₂ Pd₂(dba)₃ (dba=Dibenzylidenaceton) oder Pd(OAc)₂ oder eine Palladium(0)-Verbindung wie z.B. Pd(PPh₃)₄ verwendet werden. Falls erforderlich, können dem Reaktionsgemisch noch zusätzlich ein Reduktionsmittel wie beispielsweise Triphenylphosphin oder Tributylphosphin oder andere Zusatzstoffe wie beispielsweise Se Cu(I) zugesetzt werden.

20

Die Reaktion wird in Gegenwart einer herkömmlichen Base wie z.B. Na₂CO₃, Na-OH, NaOt-Bu oder Triethylamin durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen die vorstehend beim Verfahren C genannten organischen Lösungsmittel in Frage, wobei Ether wie beispielsweise Dimethoxyethan besonders bevorzugt sind. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von –20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel (VII) können auf einen der in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Wege zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) dargestellt werden, beispielsweise gemäß Verfahren A. Die Verbindungen der Formel (IX) sind käuflich erhältlich oder auf dem Fachmann bekannte herkömmliche Weise darstellbar.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren F wird zunächst eine Verbindung der Formel (IV) analog zum Verfahren B mit einer Verbindung der Formel (X) umgesetzt. Die Verbindung der Formel (X) besitzt zwei Abgangsgruppe E und E, welche voneinander unabhängig beispielsweise Halogen, beispielsweise Cl, Br, I, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/PPh3 aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsonobu-Reaktion) oder derartige Gruppen enthaltende Reste wie beispielsweise Halogenalkylreste wie Chlormethyl darstellen können. Die Abgangsgruppen E und E müssen jedoch so gewählt werden, dass sie selektiv und unabhängig voneinander reagieren können. Man kann aber auch die Verbindung der Formel (X) bei der Umsetzung mit der Verbindung der Formel (IV) im Überschuss einsetzen. In diesem Fall können die Abgangsgruppen E und E auch gleich sein.

Anschließend wird die so erhaltene Verbindung der Formel (XI) mit einem Amin der Formel (XII) in Gegenwart einer Base umgesetzt. Die Reaktion wird in Gegenwart einer herkömmlichen Base wie z.B. Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOH, NaOt-Bu oder Triethyl-

15

20

amin durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen die vorstehend beim Verfahren C genannten organischen Lösungsmittel in Frage, wobei Acetonitril besonders bevorzugt ist. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt. Gegebenenfalls kann der Reaktionslösung eine katalytische Menge an Kaliumiodid zugegeben werden.

Die Verbindungen der Formel (X) und (XII) sind käuflich erhältlich oder auf dem Fachmann bekannte herkömmliche Weise darstellbar.

San Park Garden 12

Holy have been been to still the still still and the second

in the second terms of

Bei den erfindungsgemäßen Verfahren G und H wird jeweils ein Alkohol (XIII) oder (XVI) mit einer Verbindung mit einer herkömmlichen Abgangsgruppe (XIV) oder (XV) gemäß einer nukleophilen Substitutionsreaktion umgesetzt.

Als Abgangsgruppen E" und E" in den Verbindungen der Formeln (XIV) und (XV) kommen in Frage: Halogen, beispielsweise Cl, Br, I, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/PPh₃ aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsonobu-Reaktion).

Als Basen kommen beispielsweise Natriumcarbonat, Et₃N, DABCO, K₂CO₃, Cs₂CO₃, KOH, NaOH, NaH oder Silberoxid/Molekularsieb in Frage. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt. Als Lösungsmittel kommen die vorstehend beim Verfahren C genannten organischen Lösungsmittel in Frage, wobei Benzol besonders bevorzugt sind.

Material Control (March 4) States

30 The martin of the American Section (

25

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formeln (XIII) bis (XVI) können über eines der Verfahren I bis IV hergestellt werden, wo sie als Zwischenverbindungen beschrieben sind. Weiterhin kann die Verbindung XV beispielsweise über Bromierung mit PBr₃ oder CBr₄/PPh₃ aus einer Verbindung der Formel XIII hergestellt werden.

Bei den erfindungsgemäßen Verfahren I und J wird ein Amin der Formel (XVIII) oder (XIX) mit einer Carbonylverbindung der Formel (XVII) oder (XX) umgesetzt. Dies kann entweder unter Bildung einer Schiffschen Base und anschließender Reduktion derselben oder auf direkte Weise unter Bedingungen einer reduktiven Alkylierung erfolgen.

of the discourse of the complete of the contract of the contra

网络人名西巴尼克 医骨髓 医二氏病 化二烷醇

Bei der ersten Variante werden die Reaktanden unter herkömmlichen Bedingungen (vgl. J. March, Advanced organic Chemistry, Wiley, 3rd ed., S. 796 f.) miteinander umgesetzt. Die so erhaltene Schiffsche Base wird anschließend mit einem Reduktionsmittel zur gewünschten Aminoverbindung reduziert. Als Reduktionsmittel können die hierfür herkömmlich verwendeten Reduktionsmittel wie beispielsweise NaBH₄, H₂/Pd/C, NaBH(OAc)₃ oder NaCNBH₃ verwendet werden.

Bei der zweiten Variante werden die Reaktanden unter herkömmlichen Bedingungen (vgl. J. March, Advanced organic Chemistry, Wiley, 3rd ed., S. 798 f.) in Gegenwart eines Reduktionsmittels miteinander umgesetzt. Als Reduktionsmittel können die hierfür herkömmlich verwendeten Reduktionsmittel wie beispielsweise H₂/Pd/C, NaCNBH₃ oder NaBH(OAc)₃ verwendet werden.

25

30

10

15

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel (XVII) können gemäß einem der Verfahren III oder IV hergestellt werden. Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel (XVIII) oder (XX) können beispielsweise aus einer der bei den Verfahren I oder II erhaltenen Zwischenverbindungen durch herkömmliche Verfahren dargestellt werden. So sind die Amine (XVIII) beispielsweise durch Reaktion der entsprechenden Halogenide oder Tosylate

mit Phthalimid (Gabriel-Synthese) beziehungsweise die Aldehyde (XX) durch Oxidation der entsprechenden Alkohole auf bekannte Weise zugänglich. Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel (XIX) können aus einer der bei den Verfahren III oder IV erhaltenen Zwischenverbindungen dargestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung eines aus einem entsprechenden Alkohol erhaltenen Tosylats mit Benzylamin und anschließende hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe oder über die Reaktion der Verbindung der Formel (XVII) mit Benzylamin gemäß Verfahren [I] und anschließende hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe.

5

moving the water of a south of the south of the Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), bei denen U für O, NH, S, SO oder SO_2 steht, können über das erfindungsgemäße Verfahren [K] hergestellt werden. Hierbei werden Aldehyde der Formel (XXI)

monadaram is to the first twiffer raphicular frequencies for the Williams a child mental am hall to see that the second and the effect of the second grown The second section of the second second section of the second sec ra providence se a communitation describerant entende control and control co and some state of the Years when a securities a product a second

ெருந்துள்ளுள் **worin** நரத்து நிறுந்திரு நடித்திரைகள் விள் அது நடித்திருந்து நடித்து நடித்து நடித்து நடித்து நடித்து

15

the energy form and the contract of the contract of the state of the form of the state of the st R³, V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, 予部 もしも はつこうかい たけがめい Arbeit as subjective out general access

mit Phosphorverbindungen der Formel (XXII)

(EtO)₂P X—R¹, so. (XXII) The Company of the property of the control of the control of words. man and on results, in the second and and the second and the second and

X und R^T die vorstehend angegebenen Bedeutunge X und R' die vorstehend angegebenen Bedeutungen hazu Verbindungen der Formel (XXIII)

$$R^3$$
 O
 $(XXIII)$

worin

R3, V, Q, Y, r, B, X und R1

die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

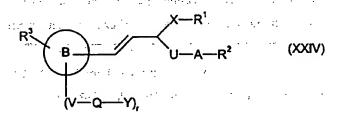
10

15

5

umgesetzt und anschließend durch aufeinanderfolgende Reduktion der Alkengruppe und der Carbonylgruppe und anschließende Substitution der durch
Reduktion der Carbonylgruppe erzeugten Hydroxygruppe beziehungsweise
des durch Umsetzung mit Halogenierungsmitteln aus der Hydroxygruppe erzeugten Halogenrestes mit Alkoholen, primären Aminen oder Thiolen sowie
gegebenenfalls anschließende Oxidation zu den entsprechenden Sulfoxid- oder Sulfonverbindungen in Verbindungen der Formel (XXIV) überführt,

وأواف والمستعدد فيربرين ويودا فأدار أيستهم للمسور فيهدا سار متاسدا



20

worin

R³, V, Q, Y, r, B, X, U, A, R² und R¹ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben.

Die Aldehyde der Formel (XXI) sind beispielsweise aus den bei den Verfahren I und II als Zwischenprodukte eingesetzten Alkoholen durch dem Fachmann bekannte herkömmliche Oxidationsreaktionen zugänglich (vgl. z.B. J. March, Advanced organic Chemistry, 3rd ed., S. 1057 ff., Wiley).

5

10

Die Phosphorverbindungen der Formel (XXII) können beispielsweise durch Umsetzung von Alkandicarbonsäurederivaten, beispielsweise den entsprechenden Monoestern, mit Phosphonoessigsäurederivaten, beispielsweise den entsprechenden Diestern, hergestellt werden. Möglich ist aber auch die Synthese aus Phosphiten wie beispielsweise Triethylphosphit mit entsprechenden α-Halogenketonderivaten (Arbuzov-Rkt, vgl. z.B. J. March, Advanced organic Chemistry, 3rd ed., S. 848 ff., Wiley).

I

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (XXI) mit Verbindungen der Formel (XXII) erfolgt in Gegenwart von Basen wie Alkalimetallhydriden, beispielsweise Natriumhydrid, Alkalimetallalkoholaten, beispielsweise Kalium-t-butylat, oder in Gegenwart von Salzen wie beispielsweise MgCl₂ und Basen wie Aminen, beispielsweise Triethylamin, oder der Hünig-Base. Die Reaktion wird vorzugsweise in organischen Lösungsmitteln, besonders bevorzugt in Tetrahydrofuran, bei Raumtemperatur oder unter leichtem Erhitzen durchgeführt.

20

25

Die so erhaltenen Carbonylverbindungen der Formel (XXIII) werden nach herkömmlichen, dem Fachmann bekannten Verfahren zu den entsprechenden Alkoholen reduziert (vgl. z.B. J. March, Advanced organic Chemistry, 3rd ed., S. 809 ff., Wiley). Besonders bevorzugt ist die Verwendung von komplexen Metallhydriden wie Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL), NaBH₄ oder NaBH₄/CeCl 7 H₂O. Die Reaktion wird vorzugsweise in organischen Lösungsmitteln wie beispielsweise Alkoholen wie Methanol unter Kühlung durchgeführt.

Die olefinische Doppelbindung der so erhaltenen Hydroxyverbindungen kann nach herkömmlichen, dem Fachmann bekannten Verfahren hydriert werden (vgl. z.B. J.

with a straight of the

10

15

25

多级数 医感觉器

Tarris di Am

March, Advanced organic Chemistry, 3rd ed., S. 691 ff., Wiley). Bevorzugt ist die Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Metallkatalysators wie Pd/C oder Raney-Nickel in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Ethylacetat.

- Die Einführung des Restes U-A-R² kann auf mehreren Wegen erfolgen. Beispielsweise kann die Hydroxyverbindung unter Mitsunobu-Bedingungen (vgl. O. Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1-28) mit entsprechenden Alkoholen, Phenolen, primären Aminen oder Thiolen umgesetzt werden. Die Hydroxygruppe kann aber auch erst in eine Abgangsgruppe überführt werden, welche anschließend durch entsprechende Alkohole, Phenole, primäre Amine oder Thiole in Gegenwart einer Base wie beispielsweise DABCO, Triethylamin, NaH, NaOH, KOH, LDA, Natriumamid oder besonders bevorzugt Kaliumcarbonat substituiert werden kann. Als Abgangsgruppen sind erfindungsgemäß bevorzugt Halogenreste wie Cl, Br oder I, welche durch Umsetzung der Hydroxyverbindung mit beispielsweise SOCl₂, SOBr₂, POCl₃, PCl₃, PCl₅, PBr₃ usw. einführbar sind, der Tosylatrest, welcher beispielsweise durch Umsetzung mit Tosylchlorid einführbar ist, der Mesylatrest, welcher beispielsweise durch Umsetzung mit MsCl einführbar ist, oder der Triflatrest, welcher durch Umsetzung mit beiesse espielsweise Tf₂O oder TfCl einführbar ist.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

The president of the engineering of the president of the companion of the

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt.
- Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkran-30 kungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzin-

10

25

200

suffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transistorisch und ischämische
Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach
Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan
transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von
Arteriosklerose, fibrotischen Erkrankungen wie Leberfibrose oder Lungenfibrose,
asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und
Inkontinenz sowie zur Behandlung von Glaucoma eingesetzt werden.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-; Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des SchädelHirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die
Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zur Bekämpfung von Schmerzzuständen
eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

5

10

Kaninchen werden durch intravenöse Injektion von Thiopental-Natrium narkotisiert bzw. getötet (ca. 50 mg/kg,) und entblutet. Die Arteria Saphena wird entnommen und in 3 mm breite Ringe geteilt. Die Ringe werden einzeln auf je einem triangelförmigen, am Ende offenen Häkchenpaar aus 0,3 mm starkem Spezialdraht (Remanium®) montiert. Jeder Ring wird unter Vorspannung in 5 ml Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl₂ x 2 H₂O: 1; MgSO₄ x 7 H₂O: 1,4; KH₂PO₄: 1,2; NaHCO₃: 25; Glucose: 10; Rinderserumalbumin: 0,001 %. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert, sowie parallel auf Linienschreibern registriert. Kontraktionen werden durch Zugabe von Phenylephrin induziert.

20

15

Nach mehreren (allgemein 4) Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in steigender Dosierung zugesetzt und die Höhe der unter dem Einfluss der Testsubstanz erzielten Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die in der Vorkontrolle erreichte Kontraktion auf 50 % zu reduzieren (IC50). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl. Der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1 %.

25

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

10

Tabelle 1: Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Beispiel	IC ₅₀ (nM)		
26	1,9		
29	2,5		
30	3500		
34	170		
72	0,2		
76	5,2		
78	5,8		
81	3,9		
93	0,2		
116	190		
132	220		
150	· 30		
164	580		

Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro

A perfect strong of the constraints of the property of the constraints of the constraints

Die Untersuchungen zur Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) und die erfindungsgemäßen Verbindungen mit und ohne Natriumnitroprussid sowie mit und ohne den Häm-abhängigen sGC-Inhibitor 1*H*-1,2,4-Oxadiazol-(4,3a)-chinoxalin-1-on (ODQ) wurden nach der in folgender Literaturstelle im Detail beschriebenen Methode durchgeführt: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer und J.-P. Stasch: Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide. J. Mol. Med. 77 (1999), 14-23.

Die Häm-freie Guanylatcyclase wurde durch Zugabe von Tween 20 zum Probenpuffer (0,5% in der Endkonzentration) erhalten.

15

Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird als n-fache Stimulation der Basalaktivität angegeben.

5 Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt:

Tabelle 2: Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro

	Stimulation (n-fach)					
Bsp. 93	Häm-haltige sGC			Häm-freie sGC		
Konzentration -	Basal	+ SNP	+ ODQ	Basal	+ ODQ	
(μM)		(0.1 µM)	(10 µM)		(10 µM)	
e Paramet Maria III di	34 A 4 1 1 1	75 MA	1	in singi	::#:	
O Drown at	1	15	1	l ₌₁₀ -idelit	14.	
. 0.1	17.	45	84: 1,445	436	392	
1.0	23	44	151	476, #555§	435	
10	33	54 (and 30	178. 32 196	541 ms	500	

Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass eine Stimulation sowohl des Häm-haltigen als auch des Häm-freien Enzyms erreicht wird. Weiterhin zeigt eine Kombination aus sGC-Stimulator und Natriumnitroprussid (SNP), einem NO-Donor, keine synergistischen Effekt, d.h. die Wirkung von SNP wird nicht potenziert, wie dies bei über einem Häm-abhängigen Mechanismus wirkenden sGC-Stimulatoren zu erwarten wäre. Darüber hinaus wird die Wirkung des erfindungsgemäßen sGC-Stimulators durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase ODQ nicht blockiert. Die Ergebnisse aus Tabelle 2 belegen somit den neuen Wirkmechanismus der erfindungsgemäßen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase.

bother tracers did a militiary many in a mension of memory case of the all AVI

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

10

15

.7

Die Wirkstoff können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können ausser den erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere den Verbindungen der allgemeinen Formel (I), auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozente.

of and the sta-

the self-time self-time of the self-limit of the first of the self-limit of the self

the state of the second second

Beispiele

Abkürzungen:

RT:

Raumtemperatur

EE:

Essigsäureethylester

BABA: n-Butylacetat/n-Butanol/Eisessig/Phosphatpuffer pH 6

(50:9:25.15; org. Phase)

10 Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie:

TIE1:

Toluol - Essigsäureethylester (1:1)

T1EtOH1:

Toluol - Methanol (1:1)

CIE1:

Cyclohexan - Essigsäureethylester (1:1)

15 C1E2: Cyclohexan - Essigsäureethylester (1:2)

Ausgangsverbindungen

Darstellung der Phosphoniumverbindungen

20

Ia: 2-(5-Phenylpentyloxy)nicotinsäure

Zu einer Suspension von 635 mg (15,9 mmol) 60%-igem Natriumhydrid in 25 ml DMF bei 0°C wird langsam 1,00 g (6,35 mmol) 2-Chlomicotinsäure zugegeben und anschließend 30 min bei 0°C gerührt. 1,15 g (6,98 mmol) 5-Phenyl-1-pentanol werden in 5ml DMF gelöst und langsam zur vorstehenden Reaktionslösung getropft. Die Lösung wird 3,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann auf 75°C erhitzt und über Nacht weiter gerührt. Die Substanz wird in Wasser aufgenommen, dann Essigester zugegeben, und die wässrige Phase mit 1M HCl angesäuert. Dann wird mit Essigester extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampst.

医囊膜 医乙酰胺 医电路 医电路

10

5

Das Produkt wird roh weiter umgesetzt.

Ib: 2-(5-Benzyloxy)nicotinsäure

statum sa luestum

15

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel Ia mit 4,00 g (25,4 mmol) Benzylalkohol als alkolischer Komponente.

Ausbeute: 5,02 g (86,4 % d.Th.)

20

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,50 (m, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,10 (m, 1H), 5,60 (s, 2H).

Ila) 2-(5-Phenylpentoxy)-3-pyridinylmethanol

500 mg (1,75 mmol) der Säure aus Bsp. Ia wurden in 20 ml Tetrahydrofuran (THF) bei 0°C unter Argon gelöst. Dann wurden langsam 3,5 ml (3,5 mmol) einer LiAlH4-Lösung (1M in THF) zugegeben. Es wurde für 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt, langsam 1 ml Wasser, 1 ml 1N Natronlauge und 3 ml Wasser zugegeben. Bei Raumtemperatur wurden noch ca. 50ml Wasser hinzugegeben. Dann wurde mit Essigester extrahiert und mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 410 mg (86,4 % d.Th.)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,00 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,80 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,60 (t, 1H), 2,60 (m, 2H), 1,90-1,20 (m, 6H).

Analog wurde hergestellt:

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
IIb (aus Bsp. Ib)	ОН	94,2	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 8,00 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,90 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,70 (bs, 2H), 2,20 (bs, 1H)

5 IIc: 3-(5-Phenylpentoxy)-2-pyridinylmethanol

1,9 g (6,01 mmol) Phenylpentylbromid, 1,00 g (8,00 mmol) 2-Hydroxymethyl-3-pyridinol und 1,2 g (8,8 mmol) Kaliumcarbonat werden über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Es wird in Essigester aufgenommen, mit Wasser, 2N Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 853 mg (52,3 % d. Th.)

10

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,10 (m, 1H), 7,40-7,10 (m, 7H), 4,80 (d, 2H), 4,40 (t, 1H), 4,00 (t, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,90-1,20 (m, 6H)

IId) 2-Butyloxybenzylalkohol

12,4 g (90,5 mmol) Butylbromid, 11,2 g (90,5 mmol) 2-Hydroxybenzylalkohol und 12,5 g (90,5 mmol) Kaliumcarbonat werden in 270 ml 2-Propanol unter Rückfluss über Nacht erhitzt. Die Suspension wird abgekühlt, in Essigester aufgenommen und mit 1N Natronlauge und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 12,8 g (78,3% d. Th).

10 R_f (SiO₂, C4E1): 0,14

5

Analog wurden dargestellt:

Beispiel	Formel	Ausbeute	R _r -Wert
		(%)	
IIe (aus Heptyliodid)	ОН	96,3	0,57 (C1E1)
IIf (aus 4-Phenylbenzyl- bromid)	ОН	90,8	0,53 (C1E1)

Beispiel	Formel	Ausbeute	R _r .Wert
		(%)	
	ОН		
IIg		88,9	0,56
(aus CH ₃ (CH ₂) ₁₅ Br)			(C1E1)
48 2			
IIh	ОН		et *
(aus Octylbromid)		32,9	0,63
			CIEI)
			-
*	ОН		
IIi	- b	4,5 0	,69
(aus Hexylbromid)		K	CIEI)
		ta in sulface and	

3-(Bromomethyl)-2-(5-phenylpentoxy)pyridin IIIa:

410 mg (1,51 mmol) des Alkoholes aus Bsp. Ila werden in Toluol/Dichlormethan 2:1 5 gelöst. Dann werden 820 mg (3,03 mmol) Phosphortribromid zugegeben und bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt. Die Substanz wird in gesättigter NaHCO2-Lösung aufgenommen, mit Essigester extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und durch Säulenchromatographie gereinigt.

10

Ausbeute: 321 mg (63,8 % d.Th.)

Control of the state of the state of the state of ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,10 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,80 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,40 (t, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,90-1,20 (m, 6H).

15

20

2-Benzyloxy-3-chloromethylpyridin IIIb:

1,48 g (6,88 mmol) des Alkoholes aus Bsp. IIb werden in Dichlormethan gelöst und mit 5 ml (68,8 mmol) Thionylchlorid versetzt. Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, und das Lösungsmittel anschließend in Vakuum eingedampft. Dabei fällt das Produkt als Hydrochlorid aus. Es wird in Wasser und Essigester aufgenommen, mit Natronlauge gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 769 mg (47,9 % d.Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,00 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,80 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,60 (s, 2H).

Analog wurden dargestellt:

Bsp.	Formel	Ausbeute	Spektroskopische Daten
		(%)	openaroskopische Daten
IIIc (aus IIc)	O CI	88,1	H-NMR (400 MHz,CDCl ₃): 8,20 (m, 1H), 7,70-7,20 (m, 7H), 4,70 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,90-1,50 (m, 6H)
· ·	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		2011年中央大学的1990年1993年

10 IVa:(2-(5-Phenylpentoxy)-3-pyridinyl)methyltriphenylphosphoniumbromid

321 mg (0,96 mmol) des Bromids aus Bsp. IIIa und 264 mg (1,00 mmol) Triphenylphosphin werden in 20 ml Toluol 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungs-

mittel wird in Vakuum eingedampst, der Rückstand wird mit Ethylether zerkleinert, seltrocknet.

Ausbeute: 322 mg (56,3 % d.Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,80-7,10 (m, 21H), 6,80 (m, 2H), 5,45 (d, J=15Hz,

2H), 3,70 (t, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,60-1,30 (m, 6H).

Analog wurden dargestellt:

Bsp.	Formel	Ausbeute	Spektroskopische Daten
,	e was despite out to be to be	(%)	at green to be pur
IVb (aus IIIb)		86.6	¹ H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): 8,10 (m, 1H), 7,90-7,20 (m, 21H), 6,90 (m, 1H), 5,00 (d, J=15Hz, 2H), 4,90 (s, 2H)
	The state of the s	. "	1
IVc (aus IIIc)		48,9	¹ H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): 7,80-7,10 (m, 23H), 5,30 (d, J=15Hz, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,60-1,30 (m, 6H)

10

IVd: 2-(Butyloxy)benzyltriphenylphosphoniumbromid

8,2 g (45,5 mmol) des Benzylalkohols IId und 15,6 g (45,5 mmol) Triphenylphosphoniumhydrobromid werden in 100 ml Acetonitril unter Rückfluss 5 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft, und anschließend wird Diethylether zugegeben. Das Feststoff wird filtriert und im Vakuum getrocknet. Das Produkt wird roh weiter umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): 7,80-6,70 (m, 19H), 4,90 (d, J=15Hz, 2H), 3,40 (t, 2H), 1,30 (m, 4H), 0,90 (t, 3H).

Analog wurden hergestellt:

	Formel	Ausbeute	Spektroskopische Daten
ifila co	A SECTION OF THE SECT	(%)	4
IVe (aus IIe)		91,2	H-NMR (200 MHz, d DMSO): 7,80-6,70 (m, 19H 4,90 (d, J=15Hz, 2H), 3,4 (m, 2H), 1,30 (m, 10H), 0,9 (t, 3H)
Vf aus IIf)		88,3	H-NMR (200 MHz, d ⁶) DMSO): 7,80-6,70 (m, 28H) 5,00 (d, J=15Hz, 2H), 4,70 (s) 2H)

Bsp.	Formel	Ausbeute	Spektroskopische Daten
J3p	. 0111101	(%)	porta ostropisono Daton
IVg	tir C	(/0)	H-NMR (200 MHz, d ⁶ -
(aus IIg)		69,1	DMSO): 7,80-6,70 (m, 19H), 4,90 (d, J=15Hz, 2H), 3,40
	CONTRACTOR OF THE PROPERTY OF		(m, 2H), 1,30 (bs, 28H), 0,90 (t, 3H)
IVh	Br C		H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): 7,90-6,70 (m, 19H),
(aus IIh)	H,C~~~	95,2	4,90 (d, J=15Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 1,30 (m, 12H), 0,90
· · · · ·	: • • •		(t, 3H)
IVi (aus Πi)	Br O	97,6	H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): 7,90-6,70 (m, 19H),
	H ₃ C	i i	4,90 (d, J=15Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 1,30 (m, 8H), 0,90 (t,
			3 H)
IVj		87,2	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):
(aus 2-	H ₃ C		7,80-7,20 (m, 17H), 6,80 (d,
Methoxy- benzyl-	p Br		IH), 6,60 (s, 1H), 5,20 (d, J=15Hz, 2H), 3,20 (s, 3H)
alkohol)			p=13112, 211), 3,20 (s, 311)
IVk		85,7	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):
(aus 2-	Br		7,80-7,20 (m, 17H), 6,80 (t,
Allyloxy- benzyl-	H ₂ C P BIT		1H), 6,60 (d, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,20 (d, J=15Hz, 2H),
alkohol)		• •	5,10 (m, 2H), 3,90 (m, 2H)

Dan	hr.		I
Bsp.	Formel	Ausbeut	te Spektroskopische Daten
		(%)	
IVI.	CH ₃	77,6	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):
(aus 2,5			7,80-7,50 (m, 15H), 7,00 (m,
Dimeth-	H ₃ C		1H), 6,80 (m, 1H), 6,50 (d,
оху-	P, Br		•
benzyl-		1	1H), 5,20 (d, J=15Hz, 2H),
		1	3,60 (s, 3H), 3,10 (s, 3H)
alkohol)			
IVm .	Br	roh	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):
(aus 2,3	СН	1	7,90-7,50 (m, 15H), 7,00 (m,
Dimeth-		1	1H), 6,85 (t, 1H), 6,40 (m,
оху-	0-сн,	1	1H), 5,00 (d, J=15Hz, 2H),
benzyl-		l	3,70 (s, 3H), 3,40 (s, 3H)
alkohol)		. •	
IVn	Br. (A)	99,8	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):
(aus 2-		77,8	1
			7,80-7,00 (m, 20H), 6,90 (t,
Phenoxy-			1H), 6,50 (t, 3H), 5,00 (d,
benzyl-			J=15Hz, 2H)
alkohol)	<u>:</u>		
15	To the second		
ΙVο		98,7	H-NMR (200 MHz, d ⁶ -
(aus 2-(5-			DMSO): 7,80-6,70 (m, 24H),
Phenyl-			5,60 (d, J=15Hz, 2H), 2,60
pentyl-	S Br		(m, 4H), 1,60-1,30 (m, 6H)
sulfanyl-			(m, 411), 1,00-1,50 (m, 0H)
benzyl-	~		
			T.
alkohol)		,	1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1
. ; -,			,

Bsp.	Formel	Ausbeute	Spektroskopische Daten
		(%)	
IVp		90,9	H-NMR (200 MHz, d ⁶
(aus 2-			DMSO): 8,00-7,00 (m, 24H)
Benzyl-	Br ⁻		5,00 (d, J=15Hz, 2H), 3,90 (s
sulfanyl-			2H)
benzyl-			*
alkohol)			:
	and the same	. 1.3	***
IVq		100	H-NMR (200 MHz, d ⁶
(aus 2-			DMSO): 7,80-6,30 (m, 24H)
Benzyl-			6,05 (m, 1H), 5,00 (d
amino-	NH Br		J=15Hz, 2H), 3,90 (d, 2H)
benzyl-		1.00 yr -	,
alkohol)			

IVr			
(aus 4-		in the t	e e goden e
Brom-	Br		
benzyl- bromid			
und 2-			
unu 2- Hydroxy-			1
benzyl-	Br		
alkohol)			
aikonoij		<u> </u>	No. of the confirmation

(C) 2002 Copyright Derwent Information Ltd.

V: Methyl 4-{[2-oxodihydro-3(2H)-furanyliden]methyl}benzoat

Ein Gemisch aus 40,00 g (0,12 mol) 3-(Triphenylphosphoranyliden)dihydro-2(3H)furanon und 20,85 g (0,13 mol) Methyl-4-formylbenzoat wird in 240 ml Dimethylsulfoxid 18 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 400 ml Chloroform versetzt und fünfmal mit 200 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird
über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt und im Vakuum bei 40°C
getrocknet.

Ausbeute: 17,82 g (66,4% der Theorie) 1 H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 3,30 (m, 2H), 3,990 (s, 3H),4,45 (t, 2H), 7,25 (d,

2H), 8,03 (d, 2H).

15

VI: Methyl 4-[(2-oxotetrahydro-3-furanyl)methyl]benzoat

- 20,00 g (0,09 mol) Methyl 4-{[2-oxodihydro-3(2H)-furanyliden]methyl}benzoat aus Bsp. V werden in 240 ml Eisessig suspendiert mit 2,00 g 10% Palladium-Kohle versetzt und 4 Stunden lang bei Normaldruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Ausbeute: 19,00 g (92,4 % der Theorie)
- ¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1,9 (m, 1H) 2,15 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,1 (m, 1 H), 4,2 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 8,03 (d, 2H).

VII: 4-Bromo-2-[4-(methoxycarbonyl)benzyl]butansäure

- 9,00 g (38,42 mmol) Methyl 4-[(2-oxotetrahydro-3-furanyl)methyl]benzoat aus Bsp. VI werden in 54 ml einer 33-prozentigen HBr-Lösung in Eisessig suspendiert und 40 min bei 80°C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet.
- Ausbeute: 11,01 g (90,9 % der Theorie).

 ¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1,90 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

VIII: Methyl 4-(4-bromo-2-formylbutyl)benzoat

20

25

10,7 g (33,95 mmol) 4-Bromo-2-[4-(methoxycarbonyl)benzyl]butansäure aus Bsp. VII in 200 ml THF werden bei 0°C mit 40,74 ml (40,74 mmol) einer 1M Lösung von Boran in THF versetzt und unter Erwärmen auf Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Überschüssiges Boran wird durch Zugabe von Wasser zerstört. Nach Extraktion mit Ether wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es verbleiben 10,23 g (33,92 mmol) des sehr instabilen Methyl 4-[4-bromo-2-(hydroxymethyl)butyl]benzoat, die unmittelbar in 100 ml Methylenchlorid gelöst und zu einer Suspension von 10,98 g (50,92 mmol) Pyridiniumchlorochromat in 200 ml Methylenchlorid getropft werden.

Service Landamar Co. B

20

Nach 3,5 Stunden wird die Lösung über Kieselgel filtriert, gut mit Ether nachgewaschen und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Blitzchromatographie an Kieselgel (0,04-0,063 nm) mit Methylenchlorid/Methanol 3/1 als Laufmittel gereinigt.

5 Ausbeute: 7,08 g (69,7 % der Theorie)

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ= 1,85 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,85 (s, 3H)7,38 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 9,70 (s, 1H).

IX: Methyl-4-((E/Z)-2-(2-bromoethyl)-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-3-butenyl)benzoat

5,97 g (10,03 mmol) Triphenyl (2-[(5-phenylpentyl)oxy]benzyl) phosphoniumbromid (herstellbar analog Bsp. IId bis IVd mit 5-Phenylpentylbromid statt Butylbromid) werden in 80 ml THF suspendiert und bei 0°C mit 7,52 ml einer 1,6M n-Butyllithiumlösung in n-Hexan versetzt. Man rührt 30 Minuten und kühlt dann auf -20°C, woraufhin 3,00 g (10,03 mmol) Methyl 4-(4-bromo-2-formylbutyl) benzoat aus Bsp. VIII, gelöst in 20 ml THF, zugesetzt werden. Nach weiteren 30 min bei -20°C versetzt man mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Blitzchromatographie an Kieselgel (0,04-0,063 nm) mit Cyclohexan/ Methylenchlorid 1/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 2,53 g (46,5% der Theorie) des E/Z Isomerengemisches im Verhältnis 15:85

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1,40 (m, 1H), 1,65 (m, 4H9, 1,95 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 6,00 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,1-7,4 (m, 10H), 7,85 (d, 2H).

X: Methyl-4-((E/Z)-2-(2-iodoethyl)-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-3-bute-nyl)benzoat

500,0 mg (0,930 mmol) Methyl4-((E/Z)-2-(2-bromoethyl)-4-{2-[(5-phenylpentyl)-oxylphenyl}-3-butenyl)benzoat aus Bsp. IX und 153,95 mg (1,03 mmol) Natriumiodid werden in 2 ml Aceton 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man filtriert vom Feststoff ab, versetzt das Filtrat mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die Organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmitel im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 550,3 mg (97 % der Theorie)

XI; Methyl-4-{4-[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(methyl)amino]-2-formylbutyl)benzoat

0,500 g (1,67 mmol) Methyl-4-(4-bromo-2-formylbutyl)benzoat aus Bsp. VIII, 0,257 g (1,67 mmol) Sarcosinethylesterhydrochlorid und 0,309 g (3,68 mmol) Natriumhydrogencarbonat werden in 10 ml Acetonitril 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, mit 50 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (0,04-0,063 nm) mit Methylenchlorid/Methanol 100:3 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 0,479 g (85,4 % der Theorie)

XII: 8-(2-Hydroxyphenyl)-6-(4-Methoxycarbonylphenoxy)-octansäuremethylester

XIIa: 2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}benzaldehyd

20

5

10

15

Zu einer Lösung von 10,00 g (81,89 mmol) Salicylaldehyd und 6,13 g (90,07 mmol) Imidazol in 82 ml DMF wurden 13,58 g (90,07 mmol) t-Butyldimethylsilylchlorid

10

15

20

(TBDMSCI) zugegeben. Man rührte bei Raumtemperatur und kontrollierte die Reaktion per Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan/EE 10:1). Die Mischung wurde mit 1 N NaOH versetzt und mit Petrolether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Produkt chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:1). Man erhielt 16,94 g (87,5 %) einer klaren Flüssigkeit.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.18$ (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (dt, J = 8.1 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.3 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 10.37 (s, 1H).

XIIb: 7-(Diethoxyphosphoryl)-6-oxoheptansäuremethylester

Zu einer Lösung von 15,00 g (74,95 mmol) Phosphonoessigsäurediethylester in 400 ml Toluol wurden bei 0°C 30,34 g (299,79 mmol) Triethylamin sowie 12,21 g (112,42 mmol) Trimethylchlorsilan zugetropft. Man rührte 1 h bei Raumtemperatur und fügte 7,14 g (74,95 mmol) Magnesiumchlorid zu. Man rührte eine Stunde und tropfte 16,56 g (89,94 mmol) Adipinsäuremonomethylesterchlorid zu. Die Mischung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Wasser versetzt. Man extrahierte mit Diethylether, trocknete die organischen Phasen über Na₂SO₄ und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Ethylacetat). Man erhielt 7,83 g (35,5 %) einer klaren Flüssigkeit.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.34$ (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.59 - 1.66 (m, 4H), 2.25 - 2.40 (m, 2H), 2.59 - 2.70 (m, 2H), 3.07 (d, J = 22.9 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.14 (quint, J = 7.2 Hz, 4H).

XIIc:(E)-8-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-6-oxo-7-octensäuremethylester

Zu einer Lösung von 3,20 g (10,87 mmol) 7-(Diethoxyphosphoryl)-6-oxoheptansäuremethylester aus Bsp. XIIb in 53 ml THF wurden unter Argon 0,26 g (10,87 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Man rührte 30 min bei Raumtemperatur und tropste eine Lösung von 9,06 mmol 2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy} benzaldehyd aus Bsp. XIIa in 20 ml THF zu und rührte 18 h bei Raumtemperatur. Man versetzte mit Wasser, extrahierte mit Ethylacetat, trocknete die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:1). Man erhielt 2.51 g (67.8 %) einer farblosen Flüssigkeit.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.24$ (s, 6H), 1.05 (s, 9H), 1.62 – 1.77 (m, 4H), 2.29 – 2.41 (m, 2H), 2.62 – 2.73 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 6.67 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.84 (m_c = 1H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.30 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 16.6 Hz, 1H).

XIId:

15

20

(E)-8-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-6-hydroxy-7-octensauremethylester

Zu einer Lösung von 1,436 g (3,86 mmol) CeCl₃·7H₂O und 3,67 mmol (E)-8-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-6-oxo-7-octensäuremethylester aus Bsp. XIIc in 30 ml Methanol wurden bei 0°C 0,146 g (3,86 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Man rührte die Mischung bei 0°C und kontrollierte den Reaktionsverlauf per Dünnschichtchromatografie. Man versetzte mit gesättigter NH₄Cl-Lösung, extrahierte mit Ethylacetat und trocknete die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:2). Man erhielt 1,38 g (91,5 %) einer farblosen Flüssigkeit.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 6H), 0.80 (s, 9H), 1.13 – 1.54 (m, 7H), 2.11 (t J = 7.3 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.99 – 4.11 (m, 1H), 5.93 (dd, J = 15.9 Hz, J = 6.9 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 6.63 – 6.73 (m, 2H), 6.90 (dt, J = 8.0 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.7 Hz, 1H).

XIIe: 8-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-6-hydroxyoctansäuremethylester

15

20

25

10

5

Zu einer Lösung von 4,38 mmol der Verbindung aus Bsp. XIId in 22,5 ml Ethylacetat wurden 30 mg Palladium auf Kohle (10 %) zugegeben. Man rührte unter einer Wasserstoffatmosphäre bis keine weitere Absorption zu beobachten war, filtrierte über Celite und entfernte das Lösungsmittel.

in any harmonia to the state of the confidence of the contract of the contract

Ausbeute: 82,2 %

Burgaran Carana

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.25 (s, 3H), 0.26 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.20 – 1.84 (m, 9H), 2.26 – 2.38 (m, 2H), 2.66 – 2.78 (m, 2H), 3.49 – 3.62 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 6.75 – 6.84 (m, 1H), 6.85 – 6.94 (m, 1H), 7.02 – 7.19 (m, 2H).

XIIf: 8-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-6-(4-Methoxycarbonylphenoxy)-octansäuremethylester

Zu einer Lösung von 55,32 mg (0,36 mmol) 4-Hydroxybenzeosäuremethylester und 95,36 mg (0,36 mmol) Triphenylphosphin in 2,5 ml THF tropfte man innerhalb von 2 h eine Lösung von 0,24 mmol der Verbindung aus Bsp. XIIe und 63,32 mg (0,36 mmol) DEAD in 2,5 ml THF zu. Man rührte 18 h bei Raumtemperatur, versetzte mit 40 ml Diethylether, filtrierte und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:1).

Ausbeute: 64,3 %

5

10

15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.20 (s, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.31 – 1.77 (m, 6H), 1.84 – 2.07 (m, 2H), 2.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.54 – 2.68 (m, 1H), 2.70 – 2.81 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.25 – 4.38 (m, 1H), 6.74 – 6.88 (m, 4H), 7.01 – 7.10 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

XII: 8-(2-Hydroxyphenyl)-6-(4-Methoxycarbonylphenoxy)-octansäuremethylester

Eine Lösung von 1,30 g (2,53 mmol) der Verbindung aus Bsp. XIIf wurde mit 2,78 ml (2,78 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) (1 M In THF) versetzt.

Man rührte bei Raumtemperatur und verfolgte den Reaktionsverlauf per DC

15

20

(Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:1, KMnO₄). Nach beendeter Reaktion versetzte man mit Wasser, extrahierte mit Diethylether, trocknete die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt und man erhielt 0,85 g (84,24 %) einer klaren Flüssigkeit.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.32 - 1.78$ (m, 6H), 1.90 - 2.04 (m, 2H), 2.30 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.60 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.83 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.33 (quint, J = 5.9 Hz, 1H), 5.31 (bs, 1H), 6.71 - 6.88 (m, 4H), 7.01 - 7.14 (m, 2H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

10 XIII: (7E)-8-{2-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}-6-oxo-7-octensäuremethylester

Zu einer Suspension von 0,25 g (10,19 mmol) Natriumhydrid in 20 ml THF wurde unter Argon eine Lösung von 3,00 g (10,19 mmol) 7-(Diethoxyphosphoryl)-6-oxoheptansäuremethylester XIIb in 10 ml THF zugetropft. Nach 30 min wurde eine Lösung von 2,50 g (8,49 mmol) 2-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]benzaldehyd (erhältlich aus Salicylaldehyd und 4-Cyclohexylbenzylchlorid in 10 ml THF zugetropft. Die Mischung wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit Wasser, extrahiert mit Ethylacetat und trocknet die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

Ausbeute: 2.82 g (76.41 %).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.10 - 1.98$ (m, 14H), 2.23 - 2.74 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.80 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.88 - 7.08 (m, 2H), 7.15 - 7.43 (m, 5H), 7.47 - 7.63 (m, 1H), 7.95 (d, J = 16.4 Hz, 1H).

XIV: 8-{2-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}-6-oxooctansäuremethylester

Eine Suspension von 2,80 g (6,44 mmol) (7E)-8-{2-[(4-Cyclohexylbenzyl)-oxy]phenyl}-6-oxo-7-octensäuremethylester XIII und 0,06 g Pd/C (10 % Pd) in 30 ml Ethylacetat wurde 3 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration über Celite abgetrennt und das Produkt chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 20:1).

Ausbeute: 2,30 g (81,7 %)

5

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 – 1.62 (m, 9H), 1.69 – 1.96 (m, 5H), 2.20 – 2.39 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.70 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.82 – 6.94 (m, 2H), 7.06 – 7.27 (m, 4H), 7.33 (d, J = 7.93 Hz, 2H).

15 <u>XV: (7E)-8-{2-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}-6-hydroxy-7-octensäuremethylester</u>

(7E)-8-{2-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}-6-oxo-7-octensäuremethylester aus Bsp. XIII wurde analog zu Bsp. XIId mit Natriumborhydrid in den entsprechenden Alkohol überführt. Die Ausbeute betrug 92,2 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 – 1.94 (m, 17H), 2.31 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.42 – 2.60 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.26 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.22 (dd, J = 16.1 Hz, J = 7.0 Hz, 1H), 6.87 – 6.97 (m, 3H), 7.13 – 7.26 (m, 3H), 7.30 – 7.37 (m, 2H), 7.40 – 7.48 (m, 1H).

Analog wurde hergestellt:

۱	Λ
ł	v

5

Bsp.	Formel	Ausbeute	Spektroskopische Daten
		(%)	
XVI		83.6	H NMR (400 MHz,
(aus	,		$CDCl_3$): $\delta = 1.17 - 1.94$
XIV)			(m, 19H), 2.28 (t, $J = 7.6$
	о он он	;···	Hz, 2H), 2.45 – 2.56 (m,
			1H), 2.66 – 2.88 (m, 2H),
			3.51 (bs, 1H), 3.65 (s,
			3H), 5.04 (s, 2H), 6.87 –
	1 4		6.96 (m, 2H), 7.12 – 7.19
			(m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.1$
			Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.1$
	province of the second		Hz, 2H).

XVII: 6-Bromo-8-{2-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl} octanosäuremethylester

Zu einer Lösung von 500 mg (1,14 mmol) 8-{2-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}-6-hydroxyoctansäuremethylester XVI in 5 ml Diethylether wurden bei 0°C 140 mg (0,51 mmol) Phosphortribromid zugegeben. Man rührte 1 h bei 0°C und weitere 16 h bei Raumtemperatur. Man versetzte mit Wasser, extrahierte mit Cyclohexan und trocknete die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan(Ethylacetat 10:1).

Ausbeute: 290 mg (50,7 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.17 - 1.94$ (m, 16H), 2.05 - 2.17 (m, 2H), 2.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 - 2.58 (m, 1H), 2.68 - 2.81 (m, 1H), 2.88 - 3.01 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.98 (quint, J = 6.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 6.83 - 6.94 (m, 2H), 7.11 - 7.37 (m, 6H).

XVIII: Dimethyl 6-[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]undecanedioat

XVIIIa: 1,1-Diallyl 5-methyl 1,1,5-pentanetricarboxylat

15

20

Zu einer Lösung von 2,00 g (69,62 mmol) Malonsäurediallylester in 700 ml Dioxan wurden vorsichtig 1,50 g (52,22 mmol) Natrimhydrid zugegeben. Nach beendeter Gasentwicklung wurde die Mischung 20 min bei Raumtemperatur gerührt und eine Lösung von 7,00 g (34,81 mmol) 5-Bromvaleriansäuremethylester in 120 ml Dioxan zugetropft. Die Lösung wurde 16 h bei 110°C gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Man extrahierte mit Diethylether, trocknete die vereinten organischen Pahsen über Na₂SO₄ und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cylcohexan/Ethylacetat 10:1).

10 Ausbeute: 4,16 g (40,1 %)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.37 - 1.49$ (m, 2H), 1.58 - 1.78 (m, 2H), 1.87 - 2.03 (m, 2H), 2.33 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.60 - 4.68 (m, 4H)5.21 - 5.40 (m, 4H), 5.79 - 6.02 (m, 2H).

5,5-Diallyl 1,9-dimethyl 1,5,5,9-nonanetetracarboxylat

Zu einer Lösung von 2,00 g (6,70 mmol) XVIIIa in 20 ml Dimethylformamid (DMF) wurden vorsichtig 0,182 g (7,37 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Nach beendeter Gasentwicklung wurde eine Lösung von 1,75 g (8,71 mmol) 5-Bromvaleriansäueremethylester zugegeben und rührte 16 h bei Raumtemperatur. Man versetzte mit Wasser, extrahierte mit Diethylether, trocknete die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 10:1)

25 Ausbeute: 2,39 g (86,4 %)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.34 - 1.45$ (m 2H), 1.60 - 1.71 (m, 2H), 1.82 - 1.93 (m, 2H), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.56 - 4.70 (m, 4H), 5.21 - 5.34 (m, 4H), 5.79 - 5.94 (m, 2H), 7.25 - 7.66 (m, 4H).

5 XVIIIc: 7-Methoxy-2-(5-methoxy-5-oxopentyl)-7-oxoheptansäure

Zu einer Lösung von 10,00 g (24,24 mmol) XVIIIb in 85 mmol Dioxan wurden 0,51 g (1,94 mmol) Triphenylphosphin und 0,11 g (0,48 mmol) Palladiumacetat gegeben. Man versetzte mit einer Lösung aus 3,28 g (60,61 mmol) Ameisensäure und 8,10 g (80,00 mmol) Triethylamin in 255 ml Dioxan. Die Lösung wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt. Man entfernte das Lösungsmittel und reinigte das Produkt chromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat, dann MeOH).

15 Ausbeute: 5,84 g (83,5 %)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 – 1.42 (m, 4H), 1.50 – 1.67 (m, 4H), 1.76 – 1.91 (m, 4H), 2.18 – 2.34 (m, 5H), 3.62 (s, 6H).

XVIIId: Dimethyl 6-(hydroxymethyl)undecanedioat

20

Zu einer Lösung von 1,90 g (6,59 mmol) XVIIIc wurden bei -10°C 8,49 ml 1 M BH₃ in THF zugetropft. Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und versetzte nach vollständiger Reaktion mit Wasser. Man extrahiert mit Ethylacetat, trocknet die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel. Das Rohprodukt weiter umgesetzt.

XVIIIe: Dimethyl 6-formylundecanedioat

Die Verbindung XVIIId wird unter Bedingungen der Swern-Oxidation (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd ed., Wiley 1985, 1082) in den Aldehyd überführt. Das Rohprodukt weiter umgesetzt.

XVIIIf: Dimethyl 6-[(E)-2-(2-hydroxyphenyl)ethenyl]undecanedioat

30.0885 产品超级数据,扩展的

5

20

5

Zu einer Suspension von 3.03 g (6.61 mmol) (2-Hydroxybenzyl)-triphenyl-phosphoniumbromid in 10 ml Tetrahydrofuran (THF) wurden langsam bei -78°C 8,15 ml n-Butyllithium (1.6 M in Hexan) zugetropft. Man rührte 30 min bei -78°C, entfernte das Kühlbad und ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen. Man kühlte wieder auf - 78°C und gab eine Lösung von 1,50 g (5,51 mmol) XVIIIe zu. Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und

rührte über Nacht. Man versetzte mit Wasser, extrahierte mit Ethylacetat und trocknete die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄. Das Produkt wurde chromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 0,80 g (40,3 %)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.06 - 1.81$ (m, 12H), 2.06 - 2.41 (m, 5H), 3.65 (s, 6H), 5.60 (s, 1H), 5.77 (dd, J = 15.9 Hz, J = 9.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.76 - 6.94 (m, 2H), 7.05 - 7.17 (m, 1H), 7.21 - 7.38 (m, 1H).

XVIII: Dimethyl 6-[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]undecanedioat

10

, .

5

Eine Lösung von 770 mg (2.14 mmol) XVIIIf in 15 ml Ethylacetat wurde mit 20 mg (Pd/C (10 % Pd) versetzt. Man rührte über Nacht unter einer Wasserstoffatmosphäre. Die Mischung wurde über Celite abgesaugt und das Lösungsmittel entfernt.

15 Ausbeute: 766 mg (98,8 %)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.17 - 1.68$ (m, 12H), 2.02 - 2.16 (m, 4H), 2.27 - 2.36 (m, 4H), 2.53 - 2.60 (m, 2H), 3.67 (s, 6H), 6.73 - 6.77 (m, 1H), 6.79 - 6.91 (m, 1H), 7.02 - 7.13 (m, 2H).

- 6:

Synthesebeispiele

Bsp. 1: 6-(4-Methoxycarbonylbenzyl)-8-(2-Methoxyphenyl)-7-octensäuremethylester

77,4 mg (0,17 mmol) 2-Methoxybenzyltriphenylphosphoniumbromid aus Bsp. IVj werden bei 0°C unter Argon in 20 ml THF suspendiert und mit 0,115 ml Buthyllithium (0,18 mmol, 1,6 M Lösung in Hexan) versetzt. Die tieforange Lösung wird 30 min. bei 0°C gerührt. Eine Lösung von 51,2 mg (0,17 mmol) 6-Formyl-7-(4-methoxycarbonylphenyl)heptansäuremethylester (Synthese analog zu EP-A-0 341 551, S. 32, Bsp. 44) in 15 ml THF wird bei dieser Temperatur tropfenweise hinzugegeben. Die Mischung wird 30 min. bei 0°C gerührt. Es wird bei 0°C mit Wasser versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Substanz wird zur Reinigung an Kieselgel 60 (Korngröße 0,040-0,063 mm) mit Cyclohexan/Essigester 9:1 bis 1:1 als Eluenten chromatographiert.

Ausbeute: 17,7 mg (25,8 % d.Th.)

H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,95 (m, 2H), 7,40-6,70 (m, 6H), 6,50 (d, J=16 Hz, 1H), 6,00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,80-2,50 (m, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,80-1,20 (m, 6H)

Analog wurden dargestellt:

ij - :	Bsp.	Formel	Aus-	Spektroskopische Daten
			beute (%)	
	2	8		70% (E), 30% (Z)
	(aus 3-	F ₃ C OMe		H-NMR (200 MHz.
	Trifluor-			CDCl ₃): 7,95 (m, 2H), 7,55-
	benzyl-	OMe		7,00 (m, 6H), 6,45 (d, 0,3H,
	alkohol)	l l		J=9 Hz), 6,20 (d, 0,7H, J=16
			1	Hz), 6,05 (dd, 0,7H, J=16
			,	Hz, J=8Hz), 5,50 (t, 0,3H,
				J=9Hz), 3,90 (s, 3H), 3,60 (s,
	į		. (3H), 2,75 (m, 2H), 2,50 (m,
		and the second second	- 1	H), 2,30 (m, 2H), 1,70-1,10
· . · . / 48	$ie^{-iH_{+}}$:		- 1	
1 -82	. , .3 :::::::	Carpella Santana Tana 123 (P. g. 1986)		
· -#.	(aus		ı.	H-NMR (300 MHz,
2	-Phenyl-			CDCl ₃): 7,95 (m, 2H), 7,55-
i kama	benzyl-	1. 11 11 1	1	,00 (m, 11H), 6,25 (d, 0,3H,
1. 150	alkohol)	Y	I.	=9 Hz), 6,10 (d, 0,7H, J=16
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	.,	į.	1	(z), 5,80 (dd, 0,7H, J=16
•	. 1	· ·	1	z, J=8Hz), 5,30 (t, 0,3H,
. • •			- 1	=9Hz), 3,90 (s, 3H), 3,60 (s,
	1	ì		
			1	H), 2,90-2,60 (m, 2H), 2,40
				n, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,70-
L_			1,	20 (m, 6H)

and the second of the second o

The second of the second

(C) 2002 Copyright Derwent Information Ltd.

THE LOT THE GOVERNMENT OF THE

Service Control of the Control

医环状性 医性性性性 经收益 化铁管 电流流

			<u> </u>	
	Bsp.	Formel	Aus- beute	Spektroskopische Daten
			(%)	4.0
	4	0		66% (E), 34% (Z)
	(aus 2-	OMe		H-NMR (300 MHz,
	Trifluor-	CF,	19,2	CDCl ₃): 7,95 (m, 2H), 7,55-
	benzyl-	OMe		7,10 (m, 6H), 6,65 (m, 1H),
. •	alkohol)	, I		5,90 (dd, 0,7H, J=16 Hz,
			ŀ	J=8Hz), 5,50 (t, 0,3H, J=9
				Hz), 3,90 (m, 3H), 3,60 (m,
		· '(· · · · · · · · · · · · · · · · · ·		3H), 2,75-2,50 (m, 3H), 2,30
	3	, to		(m, 2H), 1,70-1,00 (m, 6H)
i.'	-			70% (E), 30% (Z)
	5			H-NMR (400MHz, CDCl ₃):
: 3	(aus IVI)	OMe		7,90-6,70 (m, 7H), 6,50 (d,
				J=16 Hz, 0,7H), 6,40 (d,
			25,6	J=9Hz, 0,3H), 6,10 (dd, J=16
	·)	OMe OMe		Hz, J=8Hz, 0,7H), 5,40 (t,
	i . v .Đ			J=9 Hz, 0,3H), 3,90 (m, 3H),
			·	3,70 (m, 6H), 3,60 (m, 3H),
Het 1.		OMe		2,75-2,50 (m,3H), 2,30 (m,
	1			2H), 1,70-1,10 (m, 6H)
;				70% (E), 30% (Z)
	÷ • • •	l o		H-NMR (400MHz, CDCl ₃):
	6	MeO OMe		7,80-6,70 (m, 7H), 6,50 (m,
•	(aus IVm)	OMe		1H), 5,95 (dd, J=16 Hz,
•	·		19,6	J=8Hz, 0,7H), 5,40 (t, J=9
		OMe		Hz, 0,3H), 3,90 (s, 3H), 3,80
	·			(s, 3H), 3,60 (m, 6H), 2,75-
				2,50 (m,3H), 2,30 (t, 2H),
				1,70-1,10 (m, 6H)

Bsp.	Formel	Aus-	Spektroskopische Daten
·	e ;	beute	
	 	(%)	0004 (77) 1004 (77)
, , , ,			90% (E), 10% (Z)
			H-NMR (300MHz, CDCl ₃):
7			7,95 (m, 2H), 7,30-6,70 (m,
(aus Ive	8		6H), 6,55 (d, J=16 Hz, 0,9
mit NaH	OEt	31,6	H), 6,47 (d, J=9Hz, 0,1 H),
als Base)			6,00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz,
	OEt		0,9H), 5,40 (t, J=9 Hz,
		1	0,1H), 4,85 (q, J=6 Hz, 2H),
		1 1	4,10 (q, J=6 Hz, 2H), 3,90
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	СН	1 1	(m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,55
;		1 1	(m,1H), 2,30 (m, 2H), 1,80-
		í I	1,20 (m, 22H), 0,90 (m, 3H)
	G_{ij}		
1 2 x 4.35			85% (E), 15% (Z)
	8		H-NMR (300 MHz,
5.1.45	OEI	k	CDCl ₃): 7,95 (m, 2H), 7,70-
8			5,90 (m, 15H), 6,60 (d, J=16
(aus IVf	OEt	ľ	Hz, 0,8H), 6,55 (d, J=9Hz,
mit NaH),2H), 6,00 (dd, J=16 Hz,
als Base)			=8Hz, 0,8H), 5,40 (t, J=9
			Hz, 0,2H), 5,10 (s, 1,6H),
			,00 (m, 0,4H), 4,80 (q, J=6
		I	Iz, 2H), 4,10 (q, J=6 Hz,
-			H), 2,80 (m, 2H), 2,55
	<i>t</i> :		m,1H), 2,30 (m, 2H), 1,70-
		1.	,25 (m, 12H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
9 (aus IVo)	COOCE	5,3	85% (E), 15% (Z) H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7,95 (m, 2H), 7,40-7,10 (m, 11H), 6,70 (d, J=16 Hz, 0,8H), 6,50 (d, J=9Hz, 0,2H), 5,85 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0,8H), 5,30 (t, J=9 Hz, 0,2H), 4,35 (q, J=6 Hz, 2H), 4,10 (q, J=6 Hz, 2H), 2,90-2,50 (m, 7H), 2,30 (t, 2H), 1,70-1,25 (m, 18H)
10 (aus IV p)	COOE	49,0	70% (E), 30% (Z) H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7,95 (m, 2H), 7,40-7,00 (m, 11H), 6,70 (d, J=16 Hz, 0,7H), 6,50 (d, J=9Hz, 0,3H), 5,90 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0,7H), 5,45 (t, J=9 Hz, 0,3H), 4,35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 6 Hz, 2H), 4,00 (s, 0,6H), 3,80 (m, 1,4H), 2,90-2,50 (m, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,70-1,25 (m, 12H)

Bsp.	* - 1, *	Formel	Ausbeute (%)	Language Duten
11 (aus IV h)	CH,	OE:	OEt 43,6	70% (E), 30% (Z) H-NMR (300 MHz CDCl ₃): 7,90 (m, 2H), 7,30 6,70 (m, 6H), 6,55 (d, J=16 Hz, 0,7H), 6,40 (d, J=9Hz 0,3H), 6,00 (dd, J=16 Hz J=8Hz, 0,7H), 5,35 (t, J=9 Hz, 0,3H), 4,35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3,90 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,55 (m,1H), 2,30 (m, 2H), 1,80-1,20 (m, 24H), 0,90 (m, 3H)
12 (aus IV g)		↑	19,0	MS: 514 (M+H) ⁺
(aus 1 v . 4)		COOEt		

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
13 (aus IV i)	CH ₃		70% (E), 30% (Z) H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7,90 (m, 2H), 7,30-6,70 (m, 6H), 6,50 (d, J=16 Hz, 0,7H), 6,45 (d, J=9Hz, 0,3H), 6,00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0,7H), 5,40 (t, J=9 Hz, 0,3H), 4,35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,55 (m,1H), 2,25 (m, 2H), 1,80-1,20 (m, 20H), 0,90 (m, 3H)
14 (aus 4- Butoxy- benzyl- alkohol)	H ₃ C·O CH ₃	34,9	H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7,90 (m, 2H), 7,30-6,70 (m, 6H), 6,10 (d, J=16 Hz, 1H), 5,80 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3,90 (m, 5H), 3,60 (s, 3H), 2,75-2,50 (m, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,80-1,20 (m, 10H), 0,90 (t, J=6 Hz, 3H)

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
(aus N- ((2-Hy- droxy- methyl)- phenyl)- N'- phenyl- harnstoff)	HN O HN HN H,C		MS: 543 (M+H) ⁺
16 (aus IV a)	EIO	6 6 4 2	50% (E), 50% (Z) H-NMR (400 MHz CDCl ₃): 7,90 (m, 4H), 7,40 5,60 (m, 8H), 6,40 (m, 1H) 5,00 (d, J=12 Hz, 0,5H), 5,40 t, J=10Hz, 0,5 Hz), 4,30 (m CH), 4,10 (q, J=6 Hz, 2H) 5,70 (m, 5H), 2,20 (m, 2H) 5,10-1,20 (m, 18H)

Bsp.	Formel	Aus-	Spektroskopische Daten
		beute	
		(%)	(00/ (5) 400/ (7)
17 (aus			60% (E), 40% (Z)
IV b)			H-NMR (400 MHz.
	n	·.	CDCl ₃): 8,00-7,70 (m, 3H),
	N 0 CH,		7,40-6,70 (m, 9H), 6,40 (m,
			1H), 6,05 (dd, J=16 Hz,
			J=8Hz, 0,6H), 5,30 (m,
g de	CH,		2,4H), 4,30 (m, 2H), 4,10 (q,
· with	ing and the second of the seco	3776	J=6 Hz, 2H), 2,80-2,50 (m,
22.4.45	er e	State of	3H), 2,20 (m, 2H), 1,60-1,20
i ga ma	Copies of these sections and the sec	· i,.	(m, 12H)
18 (aus	The second of th	9,0	572 (M+H)
IV c)	OEL	ş *\$**	the temperature of
			sulf squared
	· bei		
1. #14E	and the set of a plant of the conditional of	:'	migrati, indestance
	The control of the second of the second	(1.1)	· 数1500-1400 1500 1500 1500 1500 1500 1500 1500
18a		· · · · ·	H-NMR (200 MHz,
(aus IV r)	CH CHI	3 4	CDCl ₃): 7.95 (d, 2H, J=10
/			Hz), 7.40-7.10 (m, 8H), 6.90
			(m, 2H), 6.52 (d, 1H, J=16
			Hz), 5.95 (dd, 1H, J=16 Hz,
	Br CH ₃		J=9Hz), 5.00 (m, 2H), 4.35
			(q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q,
			J=6Hz, 2H), 2.75 (m, 2H),
			2.45 (m, 1H), 2.30 (m, 2H),
			1.80-1.10 (m, 12H)

19: 6-(4-Carboxybenzyl)-8-(2-methoxyphenyl)oct-7-ensäure

16,0 mg (0,04 mmol) des Diesters aus Beispiel 1 werden in 1 Methanol gelöst und bei 0°C mit 0,5 ml 45%iger Natronlauge versetzt. Bei Raumtemperatur werden 0,2 ml Dichlormethan hinzugegeben. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit etwas Wasser versetzt und mit Ethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 10%iger Schwefelsäure auf pH 2-3 gestellt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

10

5

Ausbeute: 7,0 mg (47,0 % d.Th.) als eine Mischung: 70,0% Trans / 30,0% Cis. 1 H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃): 7,95 (m, 2H), 7,80-7,10 (m, 6H), 6,60 (d, J=16 Hz, 0,3H), 6,40 (d, J=9Hz, 0,7H), 6,25 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0,7H), 5,50 (t, J=9 Hz, 0,3H), 3,10-2,50 (m, 3H), 2,30 (m,5H), 1,80-1,20 (m, 6H).

15

Analog wurden dargestellt:

Bsp.	Formel	beute	Spektroskopische Daten
		(%)	709/ (E) 309/ (7)
20		42.4	70% (E), 30% (Z)
(aus 2)			H-NMR (200MHz, CDCl ₃):
	E C OH		7.95 (m, 2H), 7.55-7.00 (m,
			6H), 6.45 (d, J=9 Hz, 0.3H),
	ОН		6.30 (d, J=16 Hz; 0.7H), 6.05
) j		(dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H),
			5.50 (t, J=9Hz, 0.3H), 2.75
	17 17	· ·	(m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.30
. :			(m, 2H), 1.70-1.10 (m, 6H)
21		52,0	70% (E), 30% (Z)
(aus 3)			H-NMR (400 MHz,
·. · : `			CDCOCD ₃): 7.95 (m, 2H),
, .			7.55-7.00 (m, 11H), 6.20 (d,
			J=9 Hz, 0.3H), 6.00 (d, J=16
			Hz, 0.7H), 5.95 (dd, J=16 Hz,
	OH OH		J=8Hz, 0.7H), 5.40 (t, J=9Hz,
	0		0.3H), 2.90-2.60 (m, 2H), 2.40
			(m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.70-
	:		1.20 (m, 6H)

Bsp.	Formel	Aus-Spektroskopische Daten beute (%)
22 (aus 4)		53,3 70% (E), 30% (Z) 'H-NMR (200 MHz, CDCl ₃)
; ;	CF, OH	7.95 (m, 2H), 7.55-7.10 (m 6H), 6.65 (m, 1H), 5.90 (dd J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H), 5.55 (t, J=9 Hz, 0.3H), 2.75-2.56 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.70 1.10 (m, 6H)
23 aus 5)		53,4 90% (E), 10% (Z) ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃)
	H ₃ C	7.90-6.70 (m, 7H), 6.50 (d J=16 Hz, 0.7H), 6.40 (d J=9Hz, 0.3H), 6.10 (dd, J=16
. 111	СН	Hz, J=8Hz, 0.7H), 5.40 (t, J=9 Hz, 0.3H), 3.70 (m, 6H), 2.75-
:	ОН	2.50 (m,3H), 2.30 (m, 2H), 1.70-1.10 (m, 6H)
us 6)		91,2 H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.60 (bs, 2H), 7.80-6.70 (m,
н	3c-0-10H	7H), 6.40 (d, J=16 Hz, 1H), 5.90 (dd, J=16 Hz, J=8Hz,
	н,с- ^о	1H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.75-2.50 (m,3H), 2.30 (t, 2H), 1.70-1.10 (m, 6H)

Bsp.	Formel	beute	Spektroskopische Daten
		(%)	
25		roh	90% (E), 10% (Z)
(aus 7)			H-NMR (400 MHz, CD2Cl2):
			7.95 (m, 2H), 7.30 (m, 3H),
	ОН		7.10 (m, 1H), 6.80 (m, 2H)
:			6.55 (d, J=16 Hz, 0.9H), 6.47
	OH		(d, J=9Hz, 0.1H), 6.00 (dd
. ,			J=16 Hz, J=8Hz, 0.9H), 5.40
	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		(t, J=9 Hz, 0.1H), 3.90 (m)
٠,٠	CH ₃		2H), 2.75 (m, 2H), 2.55
			(m,1H), 2.30 (m, 2H), 1.80
,			1.20 (m, 16H), 0.90 (t, J=
·	d d		Hz, 3H)
26	1.7	62,6	85% (E), 15% (Z)
(aus 8) *· ··*; ··· ·		H-NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂)
.· •	n n		7.95 (m, 2H), 7.70 (m, 4H)
, p :	ОН		7.50-7.10 (m, 9H), 6.90 (m
14;		"	2H), 6.60 (d, J=16 Hz, 0.8H
٠.	ОН		6.55 (d, J=9Hz, 0.2H), 6.0
			(dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.8H
	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		5.45 (t, J=9 Hz, 0.2H), 5.10 (t
			1.6H), 5.00 (m, 0.4H), 2.8
			(m, 2H), 2.55 (m,1H), 2.3
			(m, 2H), 1.70-1.25 (m, 6H)

Bsp.	Formel	Aus-Spektroskopische beute (%)	Daten
27		roh 85% (E), 15% (Z	·
(aus 9)		H-NMR (400 M CD ₃): 7.95 (m, 2)	Hz, CD3C
		(m, 11H), 6.70	(d, J=16 H
		0.8H), 6.50 (d, J=	=9Hz, 0.2H
		6.00 (dd, J=16	Hz, J=8H:
· ·		0.8H), 5.50 (t, J=	9 Hz, 0.2H
		2.90-2.50 (m, 7F	
		2H), 1.70-1.25 (m,	
28		68,6 70% (E), 30% (Z)	
aus		H-NMR (400 MI	łz, CD ₃ C0
0)		CD ₃): 10.70 (bs, 2)	
	C00	2H), 7.40-7.00 (m,	11H), 6.70
	s's s	(d, J=16 Hz, 0.7H	I), 6.40 (d
	СООН	J=9Hz, 0.3H), 6.00) (dd, J=16
16	100A	Hz, J=8Hz, 0.7H),	5.50 (t, J=9
	•	Hz, 0.3H), 4.10 (s,	
		(s, 1.4H), 3.00-2.5	
	AND THE	2.30 (m, 2H), 1.7	
· .		6H)	•

(C) 2002 Copyright Derwent Information Ltd.

 \sim

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
29		53,6	70% (E), 30% (Z)
(aus 11)	CH ₃		H-NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂): 10.60 (bs, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.30- 6.70 (m, 6H), 6.55 (d, J=16 Hz, 0.7H), 6.40 (d, J=9Hz, 0.3H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H), 5.40 (t, J=9 Hz, 0.3H), 3.90 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.55 (m,1H), 2.30 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 18H), 0.90 (t, J=6 Hz, 3H)
30		57,7	H-NMR (400 MHz,
(aus			CD ₃ COCD ₃): 10.70 (bs, 2H),
12)	Соон		7.95 (m, 2H), 7.40-6.80 (m, 10H), 6.40 (m, 2H), 5.80 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H), 4.30 (s, 0.6H), 3.00-2.50 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.70-1.25 (m, 6H)

Bsp.	Formel	Aus-Spektroskopische Daten beute (%)
31	100	49,0 70% (E), 30% (Z)
(aus		H-NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂ 10.60 (bs, 2H), 7.90 (m, 2H 7.30- 6.70 (m, 6H), 6.50 (d J=16 Hz, 0.7H), 6.45 (d
	CH ₃ OH	J=9Hz, 0.3H), 6.10 (dd, J=1 Hz, J=8Hz, 0.7H), 5.40 (t, J=1 Hz, 0.3H), 3.90 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.55 (m,1H), 2.25
32		(m, 2H), 1.80-1.20 (m, 14H) 0.90 (t, J=6 Hz, 3H)
(aus 14)	oc of the state of	70,6 70% (E), 30% (Z) H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 7.90 (m, 2H), 7.30- 6.70 (m, 6H), 6.35 (d, J=9Hz, 0.3H), 6.15 (d, J=16 Hz, 0.7H), 5.90 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H), 5.30 (t, J=9 Hz, 0.3H), 3.95 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.55 (m,1H), 2.25 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 10H), 0.90 (m, 3H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
33 (aus		22,3	MS: 487 (M+H) [†]
15) :	HN		
p.	но		
34 (aus 16)	ОН	roh	50% (E), 50% (Z) 516.5 (M+H) H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 10.0 (bs, 2H), 8.20 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.40-7.10 (m, 8H), 6.40 (m, 1H), 6.30 (d, J=12 Hz, 0.5H), 5.70 (t, J=10Hz, 0.5H), 4.50 (m, 2H), 2.90-2.50 (m, 5H), 2.30-1.20 (m, 14H)

and the contract of the second of the contract of the contract

and a superior of the control of the

(C) 2002 Copyright Derwent Information Ltd.

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
35 (aus 17)	М ОН ОН	(1 (1 (2 (2)	50% (E), 40% (Z) H-NMR (400 MHz CD ₃ COCD ₃): 10.7 (bs, 2H) 3.00-7.70 (m, 3H), 7.40-7.10 m, 8H), 6.70 (m, 1H), 6.40 m, 1H), 6.20 (dd, J=16 Hz =8Hz, 0.6H), 5.50 (t, J=9 Hz .4H), 5.35 (s, 1.2H), 5.30 id, 0.8H), 2.90-2.50 (m, 3H), .20 (m, 2H), 1.60-1.20 (m, H)
6 nus 8)	ОН	E I I I I I I I I I I I I I I I I I I I	16.5 (M+H) I-NMR (400 MHz, D ₃ COCD ₃): 10.0 (bs, 2H), 10-7.10 (m, 13H), 6.70 (m, H), 4.150 (m, 2H), 2.90-1.20 n, 19H)

37: 6-(4-Carboxybenzyl)-8-(2-phenyloxyphenyl)-7-octensäure

294,5 mg (0,56 mmol) 2-Benzylbenzyltriphenylphosphoniumbromid (hergestellt aus Bsp. IVn) werden bei 0°C unter Argon in 20 ml THF suspendiert und mit 0,42 ml Buthyllithium (0,72 mmol, 1,6M Lösung in Hexan) versetzt. Die tieforange Lösung wird 30 min. bei 0°C gerührt. Eine Lösung von 125 mg (0,37 mmol) 6-Formyl-7-(4-

5

10

ethoxycarbonylphenyl)heptansäureethylester (vgl. EP-A-0 341 551) in 15 ml THF wird bei dieser Temperatur tropfenweise hinzugegeben. Die Mischung wird 30 min. bei 0°C gerührt. Es wird bei 0°C mit Wasser versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird in 5 ml Methanol gelöst und bei 0°C mit 1,5 ml 45%iger Natronlauge versetzt. Bei Raumtemperatur werden 0,2 ml Dichlormethan hinzugegeben. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit etwas Wasser versetzt und mit Ethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 10%iger Schwefelsäure auf pH 2-3 gestellt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 175 mg (roh) als eine Mischung: 70,0 % Trans / 30,0 % Cis.

- 'H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): 9,70 (bs, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,70-7,00 (m, 9H), 6,80 (m, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0,7H), 5,45 (t, J=9 Hz, 0,3H), 3,90 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,50-2,20 (m, 3H), 1,80-1,20 (m, 6H)

Analog wurden hergestellt:

Bsp.	Formel	Ausbeute	Spektroskopische Daten	
38		52,4	77% (E), 23% (Z)	┨
(aus IV k)	111	, .	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃)	
			10.70 (bs, 2H), 7.95 (m, 2H)	
			7.55-7.10 (m, 6H), 6.60 (d,	
	OH OH		0.8H, J=16 Hz), 6.50 (d, 0.2H,	
			J=9Hz), 6.10 (m, 1.8H), 5.50 (t,	ł
	OH		0.2H, J=9 Hz), 5.40 (m, 1H),	
	CH ₂	ŀ	5.20 (m, 1H), 4.53 (m, 1.6H),	
	S to include the		4.47 (m, 0.4H), 2.75 (m, 2H),	1
***	The 200 also for the may be		2.60 (m,1H), 2.30 (m, 2H),	
<u>.</u> .	A graduate place that the		1:70-1.10 (m, 6H)	
	He will gove			
9			LC/MS	
aus IVd)	У		Rf=4.7 min, 424 (M+)	
	OH			
	CH ₃ .			
	5.73	-		(

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
40 (aus IV g)		72,5	75% (E), 25% (Z) H-NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) 7.95 (m, 2H), 7.75-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.55 (d, J=16 Hz, 0.8H), 6.47 (d, J=9Hz, 0.2H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.8H), 5.40 (t, J=9 Hz, 0.2H), 3.90 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.55 (m,1H), 2.30 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 32H), 0.90 (m, 2H), 0.90 (m, 2H)
41 (aus 1,3-		27,4	3H) 70% (E), 30% (Z) H-NMR (400 MHz
Bis(chlor- methyl)-	OH OR OTHER PROPERTY.	1	CD ₃ COCD ₃): 7.95 (m, 2H) 7.75-7.00 (m, 6H), 6.40 (d J=9Hz, 0.3H), 6.25 (d, J=16 Hz 0.7H), 6.10 (dd, J=16 Hz J=8Hz, 0.7H), 5.45 (t, J=9 Hz 0.3H), 4.35 (m, 2H), 2.75-2.50 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.80

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
42 (aus 4-Trifluor- methoxy- benzyl- alkohol)	HO O	30,8	65% (E), 35% (Z) H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 7.95 (m, 2H), 7.75-6.90 (m, 6H), 6.40 (d, J=9Hz, 0.3H), 6.20 (d, J=16 Hz, 0.7H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H), 5.40 (t, J=9 Hz, 0.3H), 2.75-2.50 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 6H)
43 (aus		61,6	70% (E), 30% (Z) H-NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂):
3-Phenoxy- benzyl- alkohol)	HO HO O		7.95 (m, 2H), 7.75-6.90 (m, 11H), 6.40 (d, J=9Hz, 0.3H), 6.20 (d, J=16 Hz, 0.7H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H), 5.40 (t, J=9 Hz, 0.3H), 2.75-2.50 (m, 3H), 2.30 (m, 2H),
	184 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 -		1.80-1.20 (m, 6H)

LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1x50 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Gradient: 10% Acetonitril bis 90% Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm.

44: 6-(4-Ethoxycarbonylbenzyl)-8-(2-hydroxyphenyl)-7(E)-octensäureethylester

645,2 mg (1,44 mmol) 2-Hydroxybenzyltriphenylphosphoniumbromid werden bei 0°C unter Argon in 25 ml THF suspendiert und mit 2,2 ml Buthyllithium (3,53 mmol, 1,6M Lösung in Hexan) versetzt. Die tieforange Lösung wird 30 min. bei 0°C gerührt. Eine Lösung von 437 mg (1,31 mmol) 6-Formyl-7-(4-ethoxy-carbonylphenyl)heptansäureethylester (vgl. EP-A-0 341 551) in 2 ml THF wird bei dieser Temperatur tropfenweise hinzugegeben. Die Mischung wird 30 min. bei 0°C gerührt. Es wird bei 0°C mit Wasser und Dichlormethan versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und mit Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Die Mischung wird über Extrelut filtriert und im Vakuum eingedampft. Das rohe Material wird chromatographiert.

15

Ausbeute 184 mg (33,2 % d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,95 (d, 2H, J=10 Hz), 7,25 (d, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,40 (d, 1H, J=16 Hz), 5,85 (dd, 1H, J=16 Hz, J=9Hz), 5,10 (s, 1H), 4,35 (q, J=6Hz, 2H), 4,10 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,80-1,10 (m, 12H).

20

45: 6-(4-Carboxybenzyl)-8-(2-hydroxyphenyl)-7(E)-octensäure

Der Diester aus Bsp. 44 wird in der 50-fachen Menge Methanol gelöst und bei 0°C mit der 12-fachen Menge Natronlauge tropfenweise versetzt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und gibt soviel Methylenchlorid (ca. 0,2 ml) zu, dass die Lösung klar wird. Nach fünf Stunden wird mit etwas Wasser versetzt, mit Ether überschichtet, abgetrennt, die waessrige Phase mit 10%iger Schwefelsäure auf pH 2-3 gestellt, zweimal mit Essigester extrahiert, getrocknet und einrotiert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,90 (d, 2H), 7,75-7,30 (m,4H) 6,80 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, J=16 Hz), 6,10 (dd, 1H, J=16 Hz, J=9Hz), 4,70 (s, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,80-1,10 (m, 6H).

46: 6-(4-Ethoxycarbonylbenzyl)-8-(2-hydroxyphenyl)octansäureethylester

e in the last of the proof in a

15

20

25

5

10

510,2 mg (1,44 mmol) 6-(4-Ethoxycarbonylbenzyl-8-(2-hydroxyphenyl)-7(E)-octensäureethylester aus Bsp. 44 und 250 mg Palladium/A-Kohle 10%ig werden in 20 ml Essigsäureethylester gegeben und bei Raumtemperatur unter Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Nach fünf Stunden wird die Mischung über Celite filtriert und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute 507,9 mg (99,1% d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,95 (d, 2H, J=10 Hz), 7,20 (d, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,35 (q, J=6Hz, 2H), 4,10 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 1,80-1,10 (m, 15H)

47: 6-(4-Ethoxycarbonylbenzyl)-8-(2-((2-phenyl)-benzyloxy)phenyl)-7(E)-octen-säureethylester

- 97 mg (0,23 mmol) des Phenols aus Beispiel 44, 67,9 mg (0,27 mmol) 2-Phenylbenzylbromid und 47,5 mg (0,34 mmol) Kaliumcarbonat werden in 5 ml Acetonitril zusammengegeben und unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt, filtriert, im Vakuum eingedampft und chromatographiert.
- 10 Ausbeute: 79 mg (58,4 % d. Th.)

 ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): 7,90 (d, 2H), 7,50-6,70 (m, 15H), 6,55 (d, J=16 Hz, 1H), 6,00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,35 (q, J=6 Hz, 2H), 4,05 (q, J=6 Hz, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,50 (m,1H), 2,30 (m, 2H), 1,70-1,20 (m, 12H).

3.53

Analog wurden die folgenden Verbindungen synthetisiert:

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
48 (aus 4-Cyclo-			H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.50-6.80 (m.
hexylbenzyl-	OEI OEI		10H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H),
chlorid und 44)	OE1		6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H),
	Ö		5.00 (s, 2H), 4.35 (q, $J = 6$ Hz,
		- 1	2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.80- 2.40 (m, 4H), 2.25 (m, 2H),
			1.85-1.30 (m, 22H)
49			H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):
(aus 4-Chlor- methyl2-phenyl-			7.90 (m, 2H), 7.50-6.90 (m, 12H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H),
thiazol und 44)	OEI OEI		6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H),
• • • • • • •	S_N S		525 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz,
	OEt		2H), 4.05 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.80-
^ .			2.40 (m, 3H), 2.25 (m, 2H),
50			1.85-1.30 (m, 12H)
(aus 3-Chlor-	CH CH3		H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (m, 2H), 7.50-6.90 (m,
methyl-5-	C ~	- 1	10H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H),
(4-meth-oxy)-		- 1	6.05 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H),
phenyloxadiazol		1	4.60 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz,
und 44)) ₁₋₀ _		2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.90
	Low De		(s, 3H), 2.80-2.40 (m, 3H), 2.25
	CH,		(m, 2H), 1.85-1.30 (m, 12H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
51		27,6	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):
methyl3-(2,6-di-	CH ₃		7.90 (m, 2H), 7.50-6.70 (m, 9H), 6.45 (d, J=16 Hz, 1H), 5.90 (dd, J=16 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.80-2.50 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 12H)
52	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	20,3	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃)
		20,5	
(aus 3-Chlor-	CH,		7.90 (m, 2H), 7.50-6.80 (m
methyll-(2,6-di-		- 1	9H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00
chlorphenyl-5-			(dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.05
methyl-1H-			(s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H)
pyrazol und 44)			4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.80 (m)
			2H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (s, 3H)
		:	2.25 (m, 2H), 1.85-1.30 (m
			12H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
53 (aus 1,5-Dibrom- pentan und 44)	CH ₃ CH ₃ Br		H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) 7.90 (d, 2H), 7.50-6.80 (m, 6H) 6.50 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 18H)
(aus 2-Brom- methylbenzo- thiophen und 44)	CH, CH,	; ; ; ;	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90-7.70 (m, 4H), 7.40-7.10 (m, 7H), 6.90 (m, 2H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, =8Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.35 q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.80-2.40 (m, 3H), 2.25 m, 2H), 1.85-1.30 (m, 12H)
aus 2-(5-Brom- entyl)furan und 4)	incompared to the second secon	7. 6. 11 H 3. 2.	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 90 (m, 2H), 7.40-6.70 (m, 7H), 50 (d, J=16 Hz, 1H), 6.25 (m, H), 6.00 (m, 2H), 4.35 (q, J = 6 z, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 95 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 80-2.40 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 85-1.30 (m, 18H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
56 (aus 1-Brom- methylnaphtha- lin und 44)	HC OF STATE	40,4	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.90-7.70 (m, 4H), 7.40-6.90 (m, 11H), 6.50 (d, J=16 Hz, 1H), 5.90 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 12H)
57 (aus 4-(4-(Brommethyl)phenyl- (2-trifluor- methyl-thiazol und 44)			JH-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 8.00-6.80 (m, 13H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 5.90 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 12H)
58 (aus 2-(5-Brom- pentyl)-thiophen und 44)			H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-6.80 (m, 9H), 6.50 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.00-1.40 (m, 18H)

Bsp.	Formel	Aus- beute	Spektroskopische Daten
		(%)	•
∷59	H	86,0	H-NMR (400 MHz, CDCl ₃):
(aus 4-Phenyl-	ok, Com		7.90 (d, 2H), 7.50 (d, 4H), 7.40-
ethenyl-benzyl-	l l		7.10 (m, 11H), 6.90 (m, 2H),
chlorid und 44)			6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd,
	Y		J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.00 (s,
			2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10
i			(q, J = 6 Hz, 2H), 2.80 (m, 2H),
.ng *.	· ·		2.50 (m, 1H), 2.30 (t, 2H), 1.50-
			1.20 (m, 12H)
60		65,3	H-NMR (300 MHz, CDCl ₃):
(aus 4-Acet-	24s . C ^{CH} S		7.90 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.55
amido-benzyl-	9 9		(d, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 7.15
chlorid und 44)			(m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.85 (t,
4 4 4 8		1	H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.10
		k	dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.00
1. 2		(s, 2H), 4.60 (d, 1H), 4.35 (g, J =
			i Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz,
1		i	2H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.20 (m,
		1	H), 1.60-1.20 (m, 12H)
61			H-NMR (400 MHz, CDCl ₃):
(aus 2-(4-			.25 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.65-
(Chlormethyl)-	2 X	1	.90 (m, 11H), 6.60 (d, J=16 Hz,
phenyl)5-	54	1	H), 6.05 (dd, J=16 Hz, J=8Hz,
methyl-1,3-benz-) of on	1	H), 5.10 (s, $2H$), 4.35 (q, $J = 6$
oxazol und 44)	fall "	1	Iz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H),
			.90 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.25
n carriagi	.,	1	, 2H), 1.60-1.20 (m, 12H)
			,,, (11, 1211)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
62	18 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	85,4	H-NMR (400 MHz, CDCl ₃)
(aus Essigsäure-	Ph CON	1	7.90 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H)
(6-bromrhexÿl)-:			6.85 (m, 2H), 6.60 (d, J=16 Hz
ester und 44)			1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz
12	ΙΥ		1H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10
	Lanni		(m, 4H), 3.40 (m, 2H), 2.80 (m
alim in a			2H), 2.50 (m, 1H), 2.25 (m, 2H)
			2.10 (s, 3H), 1.80-1.20 (m, 20H)
		1	
63		roh	H-NMR (300 MHz, CDCl ₃)
(aus N-(3-Brom-	CH,		7.90 (d, 2H), 7.40-6.70 (m, 6H)
propylmercapto-			6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (do
carbonyl)-pyr-			J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.35 (c
rolidin und 44)			J=6 Hz, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.5
- 44 July 14 4 J			(m, 2H), 3.40 (m, 4H), 2.90-2.5
-1 1		1	1.
1			(m, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.00-1.3
		,	(m, 18H)
64		roh	H-NMR (400 MHz, CDCl ₃)
(aus 4-Brom-			7.90 (d, 2H), 7.40-7.00 (m, 9H)
butylbenzylether	Ph Cos		6.90 (m, 2H), 6.60 (d, J=16 Hz
und 44)	l I		1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz
			1H), 4.50 (s, 2H), 4.35 (q, J =
			Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H
1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1			4.00 (m, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.90
*1.24€			2.50 (m, 3H), 2.25 (t, 2H), 1.90
5 × 20	•		1.30 (m, 16H)

Bsp. Formel	beute	Spektroskopische Daten
(aus 5- Chlor-methyl3-phenyl-l;2,4-oxadiazol und 44)		H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) 8.10 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.60 7.30 (m, 5H), 7.20-6.70 (m, 4H) 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.10 (dd J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.30 (s 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.80 (m, 2H) 2.50 (m, 1H), 2.25 (m, 2H) 1.70-1.20 (m, 12H)
66 (aus N-(2-Chlorethyl)-morpholin and 44)	81,3 6	H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-6.70 (m, 6H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, 1=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.35 (q, J=6 Hz, 2H), 4.10 (m, 4H), 3.70 m, 4H), 2.80 (m, 4H), 2.50 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 1.70-1.20 (m, 2H)
(aus 5-(3-Brom- propyl)-2-amino pyrimidin und 14)	8. 6. 11 11 11 21 21	H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): .10 (s, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.4070 (m, 6H), 6.50 (d, J=16 Hz, H), 5.90 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, H), 4.95 (bs, 2H), 4.35 (q, J = 6 z, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.90 (m, H), 2.80-2.50 (m, 5H), 2.25 (t, H), 2.00 (m, 2H), 1.70-1.20 (m, 2H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
68	reserve	roh	H-NMR (300 MHz, CDCI
(aus 4-Chlor-			8.60 (bs, 1H), 7.90-6.80 (1
methyl-N-	الم مح	.	17H), 6.50 (d, J=16 Hz, 1H
phenyl-benzamic			5.90 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 11
und 44)			4.95 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 H
			2H), 4.10 (m, 2H), 2.90-2.50 (
·			3H), 2.25 (t, 2H), 1.70-1.20 (
		-	12H) 42
69		52,0	H-NMR (400 MHz, CDC)
(aus 4-Cyclo-			7.90 (d, 2H), 7.50-7.10 (m, 8I
hexylbenzyl-			6.85 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.
chlorid und 46)	OE1		(q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J =
√2° ° 70.; 13.0			Hz, 2H), 2.80-2.40 (m, 5H), 2
		٠.	(m, 2H), 1.85-1.30 (m, 25H)
, j			44
70		25,8	H-NMR (400 MHz, CDC
(aus 4-Phenyl-			7.90 (d, 2H), 7.40-7.00 (m, 13)
ethylbenzyl-			6.90 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4
chlorid und 46)	OEL		(q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J =
			Hz, 2H), 2.90 (m, 6H), 2.60 (
			2H), 2.20 (t, 2H), 1.60-0.80 (
			15H)
70a	9	1	H-NMR (200 MHz, CDC
(aus 4-Brom-	OE C		7.95 (d, 2H, J=10 Hz), 7.40
benzylbromid			2H), 7.20-6.80 (m, 8H), 5.00 (
und 46)			2H), 4.35 (q, J=6Hz, 2H), 4
	"		(q, J=6Hz, 2H), 2.65 (m, 4
	Br		2.30 (t, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.
	1		1.20 (m, 14H)

Bsp.	Formel	Aus beut (%)	e .
70b (aus 46 und 1,3- Dibrompropan) 70c (aus 46 und 1,5- Dibrompentan) 70d (aus 46 und 1,4- Dibrombutan)		OEI OEI OEI OEI OEI	H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) 7.90 (d, 2H), 7.50-6.80 (m, 6H) 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, = 6 Hz, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.50 (t 2H), 2.80-2.40 (m, 4H), 2.25 (m 4H), 1.85-1.30 (m, 15H) H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) 7.90 (d, 2H), 7.50-6.80 (m, 6H) 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.00-1.30 (m, 21H) H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.50-6.80 (m, 6H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.80-2.40 (m, 4H), 2.25 (t, 2H), 2.80-2.40 (m, 4H), 3.40 (t, 2H), 2.80-2.40 (m, 4H), 3.25 (t, 2H), 2.80-2.40 (m, 4H), 3.40 (t, 2H), 2.80-2.40 (m, 4H), 3.25 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.80-2.40 (m, 4H), 3.25 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.80-2.40 (m, 4H), 3.25 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.80-2.40 (m, 4H), 3.25 (t, 2H), 3.40
70e (aus 46 und 1,2- Dibromethan)		Voe √oe	2H), 2.00 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.85-1.30 (m, 14H) ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.50-6.80 (m, 6H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.50
	· ·	•	(t, 2H), 2.80-2.40 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 15H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
70f (aus 46 und 1,4- (Dichlormethyl)- benzol	OEI OEI		H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) 7.90 (d,2H), 7.50-6.80 (m,10H) 5.30 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.80-2.40 (m, 4H) 2.25(m,2H), 1.85-1.30 (m, 15H)

71: 6-(4-Carboxybenzyl-8-(2-(2-phenylbenzyloxy)phenyl)-7(E)-octensäure

70 mg (0,12 mmol) des Diethylesters aus Bsp. 47 werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 0,5 ml 45%iger Natronlauge versetzt. Die Reaktion ist exotherm. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und gibt 0,3 ml Dichlormethan hinzu. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung einmal mit Ether gewaschen, mit 10 %iger Schwefelsäure sauer gestellt, zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Extrelut filtriert und eingeengt.

Ausbeute: 15 mg (20,0% d. Th.) LC/MS: Rf: 5,1 min, 535 (M+1)

10

AN ARREST OF THE WAY COLUMN

Analog werden die folgenden Substanzen synthetisiert:

Bsp. :	Formel	Ausbeute (% d.Th.)	Spektroskopische Daten
72 (aus 48)	ОН	4,1	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃) 10.70 (bs, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.50 6.80 (m, 10H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.80-2.40 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 16H)
73 (aus 49)	OH OH	13,1	LC/MS: 542 (M+1), R _f 4.9 min
4 aus 50)	CH,	9,7	LC/MS: 557 (M+1), R _f 4.7 min

(C) 2002 Copyright Derwent Information Ltd.

Bsp.	Formel	Ausbeute	Spektroskopische Daten
•	# E54 × 1	(% d.Th.)	*
75		14,0	LC/MS: 608 (M+1), Rf 4.8 min
(aus 51)	H,C	. ".	
	HO 1	·	
	но		
76	,Cl	27,9	LC/MS: 607 (M+1), Rf 5.2 min
(aus 52)	a—()		
)v-N		4
*** ·*** ** ***	н,с-	,	
'			
	HO		
			e e se se e e e e e e e e e e e e e e e
Gallan are	но		
77-14 (1945) (1947)	Br	20,9	LC/MS: 517 (M+1), Rf 4.9 min
(aus 53)	The second second		
		15,000	
	но		·

Bsp.	Formel	Ausbeute Spektroskopische Daten (% d.Th.)
78 (aus 54)		37,6 LC/MS: 515 (M+1), Rf 4.9 min
	но	
79 aus 55)		23,7 LC/MS: 505 (M+1), Rf 5.0 min
0 aus 56)		42,9 LC/MS: 509 (M+1), Rf 4.9 min
us 57)	S S S S S S S S S S S S S S S S S S S	40,1 H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃) 10.70 (bs, 2H), 8.10 (m, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.60-6.80 (m, 9H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.15 (s, 2H) 2.80-2.40 (m, 3H), 2.25 (m, 2H) 1.75-1.30 (m, 6H)

Bsp.		Formel even	Ausbeute (% d.Th.)	Spektroskopische Daten
82			roh	H-NMR (400 MHz, CD, COCD ₃):
(aus 58)				10.60 (bs, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.40-
	: 1			6.80 (m, 9H), 6.50 (d, J=16 Hz,
				1H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz,
,				1H), 3.90 (m, 2H), 2.90-2.40 (m,
	٠, :			5H), 2.30 (m, 2H), 2.10-1.40 (m,
		and the second second	·	12H)
83	٠.		69,3	H-NMR (400 MHz, CD3COCD3):
(aus 59)	:			7.90 (m, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.50-
				7.20 (m, 10H), 7.10 (t, 1H), 7.00
			İ	(d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.60 (d, I=16
. ·				Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz,
- 11	٠٠,	OH OH		J=8Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.80-
				2.40 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.50-
; ,	٠.			1.30 (m, 6H)

Bsp.	Formel	Ausbeute	Spektroskopische Daten
Bsp. 84 (aus 60)	Formel	(% d.Th.) 97,7 Ph	Spektroskopische Daten H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃) 10.70 (bs, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 7.15 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.20 (m, 5H), 1.60-1.20 (m, 6H) H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 25 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.65- 90 (m, 11H), 6.60 (d, J=16 Hz,
	OH OH	1 1 1: 3:	H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, H), 5.20 (s, 2H), 2.90-2.50 (m, H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 60-1.20 (m, 6H)
us 62)	C) OH	7.9 (m J= J=(m	(-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 90 (d, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.10 d, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.60 (d, 16 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16 Hz, 18 Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.60 d, 2H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.25 d, 2H), 1.80-1.20 (m, 14H)

Bsp.	Formel (1997)	Ausbeute (% d.Th.)	Spektroskopische Daten
87		roh	H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃):
(aus 63)			7.90 (d, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.15-
	Co		6.70 (m, 4H), 6.60 (d, J=16 Hz,
,			1H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz,
·			1H), 4.00 (m, 2H), 3.30 (m, 6H),
		۰,	2.90-2.50 (m, 3H), 2.25 (m, 2H),
			2.00-1.30 (m, 12H)
88		roh	H-NMR (400 MHz, CD, COCD):
(aus 64)			7.90 (d, 2H), 7.40-7.20 (m, 8H),
			7.10 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.50
		((d, J=16 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16
	S C C C C C C C C C C C C C C C C C C C		Hz, J=8Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.00
		`	(m, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.90-2.50
	OH,		(m, 3H), 2.25 (t, 2H), 1.90-1.30
) marina pangaparan meng			(m, 10H)
89		roh	H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃):
(aus 65)		and support	10.80 (bs, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.90
		. (*	(d, 2H), 7.60-7.30 (m, 5H), 7.20-
			6.70 (m, 4H), 6.60 (d, J=16 Hz,
	OH		1H), 6.20 (dd, J=16 Hz, J=8Hz,
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			IH), 5.50 (s, 2H), 2.90-2.50 (m,
			3H), 2.25 (m, 2H), 1.70-1.30 (m,
	OH .		6Н)
	10.7 m. t. 54.54		- **
90	Carlo Na Carlo	69,0	LC-MS: 482 (M+1), R _f 3.1 min
(aus 66)	R:	٠ ·	
克食 (1)	OH OH		
•			• •
	OH	i	
•			:

Bsp.	Formel	Ausbeute (% d.Th.)	Spektroskopische Daten
91 (aus 67)	OH OH OH NH2		LC-MS: 504 (M+1), R _r 3.74 min
		90,0 1 (0 2,5	H-NMR (400 MHz, CDCOCD ₃) 10.90 (bs, 2H), 9.50 (bs, 1H) 7.90-6.80 (m, 17H), 6.60 (d, J=1 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16 Hz =8Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.90 1.50 (m, 3H), 2.25 (t, 2H), 1.70 1.20 (m, 6H) H-NMR (400 MHz, CDCOCD ₃) 1.60 (bs, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.40 1.11 (d, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.10 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 1.90 (s, 2H), 2.80-2.50 (m, 5H), 1.95 (t, 2H), 1.85-1.30 (m, 19H)
ıs 70)	JOH JOH	7. 6. (s,	I-NMR (400 MHz, CDCOCD ₃): 90 (d, 2H), 7.20-7.00 (m, 13H), 90 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.90 2H), 2.90 (m, 6H), 2.60 (m, I), 2.20 (t, 2H), 1.60-0.80 (m,

5

Bsp.	Formel	Ausbeute (% d.Th.)	Spektroskopische Daten
94a (aus 46 und 4- (Chlormethyl)-	ОН	<u>.</u>	(M+1), Rt = 5.41
4'-(trifluoro- methoxy)-1,1'-	OH	_ 11	
biphenyl und Verseifung analog Bsp. 19)	CF,	: : 	
94b aus Bsp. 46 und 4-(Chlor- methyl)-4'-	ОН		565 (M+1), Rt = 5.43
ethyl-1,1'-bi- phenyl und Verseifung analog 19	CK,	A orthographic	
94c aus Bsp. 46 und 4-(Chlor- methyl)-4'-pro- pyl-1,1'-bi- phenyl und Verseifung analog 19	OH OH		579 (M+1), Rt = 5.61

hergestellt als reines (-)-Enantiomer aus enantiomerenreinem Bsp. 44 über Bsp. 46 und 69. Die Enantiomerentrennung der Verbindung aus Bsp. 44 erfolgte über Chromatographie an einer chiralen stationären Polyamid-Kieselgelphase basierend auf dem Monomer N-Methacryloyl-L-isoleucin-3-pentylamid, das nach radikalischer Polymerisation kovalent gebunden an einem modifizierten Kieselgel vorliegt. Phasen solcher Art sind in der EP-A-0 379 917 beschrieben.

LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1x50 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Gradient: 10% Acetonitril bis 90% Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm.

5

10

15

95: 6-(4-Carboxybenzyl)-8-(2-heptoxyphenyl)octansäure

31,6 mg (0,07 mmol) 6-(4-Carboxybenzyl)-8-(2-heptoxyphenyl)-7-octensäure aus Bsp. 25 und 20 mg Palladium/A-Kohle (10%ig) werden in 5 ml Essigsäureethylester gegeben und bei Raumtemperatur unter Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Nach zwei Stunden wird die Mischung über Celite filtriert und im Vakuum eingedampst. Ausbeute: 15,6 mg (80,7 d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): 7,90 (d, 2H), 7,60-7,00 (m, 4H), 6,80 (d, 2H), 3,90 (t, 2H), 2,80-2,50 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 1,70-1,25 (m, 19H), 0,90 (t, 3H)

a refer to a real Fig. 1 (1935) I define the feet

(C) 2002 Copyright Derwent Information Ltd.

Analog wurde hergestellt:

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
96 (aus 26)	OH OH	63,5	H-NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) 7.95 (m, 2H), 7.70-6.70 (m 15H), 5.30 (s, 2H), 2.80-2.50 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 1.70- 1.25 (m, 9H)

A STATE OF THE STA

Asia Sagar a a Laborator

10

15

97: 6-(4-Ethoxycarbonylbenzyl)-8-(2-(5-N-morpholinopentyloxy)phenyl)-7-(E)-octensäureethylester

50 mg (0,09 mmol) des Bromides aus Bsp. 53, 15,2 mg (0,17 mmol) Morpholin, 13,2 mg (0,1 mmol) Kaliumcarbonat und eine katalytische Menge Kaliumiodid werden in 5 ml Acetonitril über Nacht unter Rückfluss erhitzt. 0,5 ml Wasser werden zugegeben, die Lösung wird in Dichlormethan aufgenommen, über Extrelut filtriert

und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 50,0 mg (98,9 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,90 (d, 2H), 7,40-7,10 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 6,55 (d, J=16 Hz, 1H), 6,00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4,35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,50 (m, 7H), 2,25 (t, 2H), 1,70-1,20 (m, 18H).

Analog wurden dargestellt:

Bsp.	Formel	beute	Spektroskopische Daten
98 (aus Anilin) 99 (aus 4- Amino- carbonyl)- piperidin		(%) roh	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-6.70 (m, 11H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.70 (bs, 1H), 3.15 (t, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 1.70-1.20 (m, 18H) H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-6.70 (m, 6H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.50 (2bs, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.15 (m, 6H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.25-1.20 (m, 23H)
100 (aus Bis- (methoxy- ethyl)- amin)	CH, CH,	95,6	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.30 (s, 6H), 2.80-2.50 (m, 9H), 2.30 (m, 2H), 1.90-1.20 (m, 18H)

Bsp.	Formel	Aus- beute
101 (aus Di- methyl- amin)	CH3,	(%) 97.9 H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.80 (m, 8H), 2.50 (m, 5H), 2.30 (m, 2H), 1.90-1.20 (m, 18H)
l02 (aus N-Acetyl- piperazin)		roh H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.35 (q, J=6 Hz, 2H), 4.10 (q, J=6 Hz, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.90 (m, 8H), 2.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 1.90-1.20 (m, 18H)
(aus N-Benzyl- piperazin)		roh LC-MS: 669 (M+1), Rf 4.01 min
l04 (aus Pyrrolidin)		100 H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.70 (m, 8H), 2.50 (m, 5H), 2.30 (m, 2H), 1.90-1.20 (m, 22H)

Bsp.	Formel	Aus-	Spektroskopische Daten
130.	Programme Hilliam	beute (%)	ŷ
105	2 000	roh	LC-MS: 655 (M+1), Rf 4.07 min
(aus N-			
Phenyl-			
piperazin			
			·
106		97,0	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d,
(aus N-	CH CA CH		2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H),
Methyl-			6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16
piperazin			Hz, $J=8Hz$, 1H), 4.35 (q, $J=6$ Hz, 2H),
	1 \(\)		4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H),
	1	•	3.10 (m, 4H), 2.50 (m, 14H), 1.90-1.20
			(m, 18H)
www.sec	the distribution of the state o	100,770	to a superior of the superior
107			H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d,
(aus	and the state of the state of the	errai ir	2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H),
Piperidin		1 200	6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16
प्राप्तिक विकास		j enterp	Hz, J=8Hz, 1H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H),
9 25 3	The street of the substance	ad .	4.10 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 3.90 (m, 2H),
*			2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 7H), 2.20 (t,
			2H), 1.90-1.20 (m, 24H)
		;	e nelju in en ine
108	Contract Biggs to	94,6	H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): 7.80
(aus Pyrr			(d, 2H), 7.40-6.80 (m, 6H), 6.65 (m,
mit KOH			2H), 6.30 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (m,
als Base)			3H), 4.35 (q, $J = 6$ Hz, $2H$), 4.10 (q, $J =$
)		6 Hz, 2H), 3.90 (m, 4H), 2.80 (m, 2H),
	н,с"		2.50 (m, 1H), 2.20 (t, 2H), 1.90-1.20
			(m, 18H)

LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1x50 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Gradient: 10% Acetonitril bis 90% Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm.

109: 6-(4-Carboxybenzyl)-8-(2-(5-N-morpholinopentyloxy)phenyl)-7-(E)-octensäure

50 mg (0,09 mmol) des Diethylesters aus Bsp. 97 werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 0,5ml 45%iger Natronlauge versetzt. Die Reaktion ist exotherm. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und gibt 0,3 ml Dichlormethan hinzu. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung einmal mit Ether gewaschen, mit 10%iger Schwefelsäure auf pH=4 gestellt, zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt.

15

Ausbeute: 39,1 mg (86,6 % d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): 7,90 (d, 2H), 7,40-7,10 (m, 6H), 6,40 (d, J=16 Hz, 1H), 6,20 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 5H), 2,30 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 1,70-1,20 (m, 12H)

20

Analog wurden dargestellt:

Bsp.	Formel	Aus- beute	Spektroskopische Daten
		(%)	
110		53,8	H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO):
(aus 98)	OH ON OH		12.30 (bs, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.30-
			6.80 (m, 9H), 6.55 (m, 2H), 6.40 (d,
			J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz)
	Y.		J=8Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.70 (bs.
		4	1H), 3.00 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.50
			(m, 1H), 2.15 (t, 2H), 1.70-1.20 (m,
			12H)
	at hamilyon all a		* * *
111	он Уон	33,3	H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO):
(aus 99)			12.50 (bs, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.40-
			6.60 (m, 6H), 6.45 (d, J=16 Hz, 1H).
			6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.00
			(m, 2H), 2.80-1.20 (m, 23H)
112		68,3	H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): 7.80
(aus 100)	он о он		(d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m,
			2H), 6.35 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd,
		- ,	J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3.90 (m, 2H),
			3.40 (m, 4H), 3.20 (s, 6H), 2.90-2.40
			(m, 9H), 2.20 (m, 2H), 1.80-1.20 (m,
			12H)
	H.C. O		
L	,	:	L

Bsp.	Formel	Ausbeute	Spektroskopische Daten
113 (aus 101)			¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): 7.80 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.45 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 2.80-1.20 (m, 25H)
114 (aus 102)	CH,	· · · ·	¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): 7.80 (d, 2H), 7.40-6.50 (m, 6H), 6.45 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.50-1.20 (m, 30H) LC-MS: 565 (M+1), Rf 3.20 min
(aus 103)		13,7	LC-MS: 613 (M+1), Rf 3.33 min
116 (aus 104) o ^z] (0 2 J=	C-MS: 508 (M+1), Rf 3.27 min H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): 7.70 d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, H), 6.30 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, =16 Hz, J=8Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 40-1.20 (m, 27H)

Bsp.	Formel	beute (%)	Spektroskopische Daten
117		33,8	LC-MS: 599 (M+1), Rf 4.07 min
(aus 105)	OH ON OH		H-NMR (400 MHz, df-DMSO): 7.70
			(d, 2H), 7.40-6.70 (m, 11H), 6.30 (d,
	V		J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz,
	4		J=8Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.50-1.20
			(m, 27H)
118		79,8	LC-MS: 522 (M+1), Rf 3.25 min
(aus 107)	он о он		H-NMR (200 MHz, d6-DMSO): 7.80
			(d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m,
			2H), 6.40 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd,
	Y .		J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3.90 (m, 2H),
			3.00 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.50-1.20
			(m, 25H)
	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		
119	OH O OH	60,8	H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7.90
(aus 106)			(d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m,
	Y		2H), 6.40 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd,
		,	J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3.80 (m, 2H),
			3.10-1.20 (m, 30H)
			100 mm
120	OH O OH	roh	H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): 7.80
(aus 108)			(d, 2H), 7.40-6.80 (m, 6H), 6.65 (m,
			2H), 6.30 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (m,
			3H), 3.90 (m, 4H), 2.90-1.20 (m,
			17H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120a	OH O OH		548 (M+1), Rt = 3.27
(Aus 53 u.			:
3-Azabicy-			
clo[3.2.1]-			•
octan) .			
120ъ	он о он		536 (M+1), Rt = 3.27
(Aus 53 und			
4-Methyl-			
piperidin			
; <u>!</u> #			
20c	он о он		566 (M+1), Rt = 3.44
Aus 53 und			Title All
Dibutyl-	A STATE OF THE STA		
min 🖖	11 11 11 11 11		•
	CH, CH,		• •
20d	он о он		540 (M+1), Rt = 3.20
us 53 und			
hiomor-		ľ	·
holin			•
1.			
1		- 1	

(C) 2002 Copyright Derwent Information Ltd.

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten	
120e	он от он	(70)	558 (M+1), Rt = 3.31	
Aus 53 und			;	٠.
Benzyl-				:.
methylamin				
	٩		·	
120f	OH O OH		591 (M+1), Rt = 3.02	
Aus 53 und				
4-Cyclo-				
pentyl-				
piperazin	Jo D			
120g	он о он		613 (M+1), Rt = 3.44	
Aus 53 und				
4-(3-Meth-	ľ	· ·	•	
ylphenyl)pi-	"S			
perazin				
1001	D	 	613 (M+1), Rt = 3.47	<u> </u>
120h			015 (NI+1), Rt = 5.47	
Aus 53 und				•
4-(3-Meth-	ΙΥ			•
ylphenyl)-	Ja Harry			
piperazin				

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120i	он о он	1	635 (M+1), Rt = 3.44
Aus 53 und			
4-(2,4-Di-	V		
fluorphenyl)	. ~.		
piperazin			
120j	он о он		617 (M+1), Rt = 3.42
Aus 53 und			
4-(4-Fluor-			f^{*}
phenyl)pi-			
perazin			
		-	
120k	он от он		629 (M+1), Rt = 3.38
Aus 53 und			
1-(2-Meth-	V		The state of the s
exyphenyl)-	wo.		
piperazin		,	
201	OH OYOM		600 (M+1), Rt = 3.15
Lus 53 und			
-(2-Pyridi-	Ų I		
yl)pipera-			
in			

Bsp.	Formel	Aus-	Spektroskopische Daten
	. :	beute	
120m	0 OH	(%)	559 (M+1), Rt = 3.09
			(1)
Aus 53 und			
N-methyl-	U		
N-(4-pyridi-			İ
nylmethyl)-			·
amin	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \		
	-N		
120n			667 (M+1), Rt = 3.54
Aus 53 und	§™ ~~		
4-(3-Tri-			t
fluormethy-	-		
phenyl)pi-			<u>:</u>
perazin			
			1
120o	bh o oh		600 (M+1), Rt = 2.82
Aus 53 und			
1-(4-Pyridi-			
nyl)pipera-			
zin			
	\		
120p	OH OYOH		647 (M+1), Rt = 3.51
Aus 53 und			
4-(4-Chlor-	Y):
phenyl)-3-	1	- 	
methylpi-		"	
perazin]	1	1

Bsp.	Formel	beute (%)		
120q Aus 53 und Azepan			536 (M+1), Rt = 3.27	
120r Aus 53 und 4-(4-Meth- oxyphenyl)- piperazin			629 (M+1), Rt = 3.38	r
20s Aus 53 und N,N-Di-pro- pylamin		•	538 (M+1), Rt = 3.33	
20t Aus 53 und Prolin- mid	OH OH		551 (M+1), Rt = 3.15	

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120u	он о он		601 (M+1), Rt = 3.26
Aus 53 und)
2-(1-Pipera-	l V		·
zinyl)-			,
pyrimidin			*
120v	он одон		544 (M+1), Rt = 3.31
Aus 53 und			
Benzyl-			
amin		ļ	. :
120w	OH O OH		522 (M+1), Rt = 3.27
Aus 53 und			
Cyclo-		ŀ	
pentylamin			The state of the s
] .	
120x	он о он		598 (M+1), Rt = 3.11
Aus 53 und			
4-Trifluor-			
methyl-			
aṇilin			٠.
			-

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120y	OH ON OH	13.37	560 (M+1), Rt = 3.54
Aus 53 und			7
4-Methoxy-			
anilin			
			\$.v .
	C Com		
120z	OH O OH		(10.04.1)
Aus 53 und	J J		619 (M+1), Rt = 3.15
			• •
-Cyclo-	\ \ \		
eptyl-			
iperazin		3-	;
. ,			
20α	OH O→OH		552 (M+1), Rt = 3.22
us 53 und			102 (M. 1), ICC - 3.22
,5-			en en en en en en en en en en en en en e
imethylmo		1	985,011,00 <u>2</u>
holin	A CE		
, ioini	N CH,	}	
20В	OH ON OH		526 (M+1), Rt = 3.22
us 53 und	人 人	٢	20 (M+1), Rt – 3.22
-Meth-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		
y-ethyl-	Y		
-methyl-			r mattere i die
			. (1)
nin		-	

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120y Aus 53 und 4-Dimethyl- aminoanilin			573 (M+1), Rt = 3.22
1208 Aus 53 und N-Methyl- N-(3-pyri- dinylmeth- yl)amin			559 (M+1), Rt = 3.13

LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1x50 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient: 10% Acetonitril bis 90% Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm.

Auf analoge Weise wurden unter Verwendung unterschiedlicher Halogenderivate die folgenden Beispiele erhalten:

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120–I Aus 70b und Morpholin			498 (M+1), Rt = 2.93
120-II Aus 70b und 4- (3-Methyl- ohenyl)piperazin		e engl	587 (M+1), Rt = 3.26 ¹⁾
20-III Aus 70b und 4- 2-Methyl- henyl)piperazin		5	87 (M+1), Rt = 3.28 ¹⁾
20-IV us 70b und 4- I-Fluorphenyl)- perazin		5	91 (M+1), Rt = 3.21 ¹⁾

Bsp. ii o ii ii ii	Formel	beute (%)	Spektroskopische Daten
120-V Aus 70b und 4- (2-Methoxy- phenyl)piperazin			603 (M+1), Rt = 3.18 ¹⁾
120-VI Aus 70b und 4- (4-Chlorphenyl)- 3-methylpi- perazin			621 (M+1), Rt = 3.36 ¹⁾
120-VII Aus 70b und 2- (1-Pipera- zinyl)pyrimidin			575 (M+1), Rt = 3.05 ¹⁾
120-VIII Aus 70b und 3,5-Dimethyl- morpholin			526 (M+1), Rt = 3.02 ¹⁾
120-IX Aus 70d und Morpholin			512 (M+1), Rt = 3.00 ¹⁾

	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120-X Aus 70d und 4- (3-Methyl- phenyl)piperazin	OH OH	(18)	601 (M+1), Rt = 3.31 ¹⁾
120-XI Aus 70d und 4- (2-Methyl- phenyl)piperazin	OH OH CH,		$501 (M+1), Rt = 3.33^{1}$
4-Fluorphenyl)- iperazin		60	05 (M+1), Rt = 3.27 ¹⁾
20-XIII us 70d und 4- of -Methoxy- enyl)piperazin	SH SHOH OMA	61	7 (M+1), Rt = 3.24^{1}

	Formel	beute (%)	Spektroskopische Daten
120–XIV Aus 70d und 2- (1- Piperazinyl)- pyrimidin			589 (M+1), Rt = 3.09 ¹⁾
120-XV Aus 70d und 4- (4-Chlorphenyl)- 3-methylpi- perazin 120-XVI Aus 70d und			635 (M+1), Rt = 3.33 ¹⁾ 539 (M+1), Rt = 3.10 ¹⁾
3,5-Dimethyl- morpholin			H-NMR (400 MHz
Aus 70c und 4- (2,4-Difluor- phenyl)piperazin	ro drow		CD3COCD3): 7.90 (d, 2H), 7.50-6.80 (m, 9H), 3.90 (t, 2H), 3.00 (m, 8H), 2.80-
120–XVIII Aus 70c und 4- 4-Fluorphenyl)- piperazin	i de la como	 - -	H-NMR (400 MHz, DMSO): 7.90 (d, 2H), 7.50-6.80 (m, 10H), 3.90 (t, 2H), 3.00-1.30 (m)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120-XIX Aus 70c und 4- Phenylpiperazin			601 (M+1)
I 20-XX Aus 70b* und 4- (4-Fluorphenyl)- piperazin			591 (M+1), Rt = 4.0 min (C18, 0.7 mL/min, ACN/ H2O H3PO4 [a] = +7.4° (c = 0.367)
120-XXI Aus 70b* und 4-(4-Trifluor- methylphenyl)pi- perazin			541 (M+1), Rt = 3.38 ¹⁾
20-XXII Aus 70b* und 4- Phenylpiperazin		5	73 (M+1), Rt = 3.2 ¹⁾
20-XXIII .us 70b* und 4- 2,4-Difluor- nenylpiperazin	J. J.	6(09 (M+1), Rt = 3.2 ¹⁾

Bsp.	Formel		Spektroskopische Daten
		beute (%)	
120-XXIV	OH : ON		587 (M+1), Rt = 3.3^{1}
Aus 70b* und 4-			
(4-Methylphen-	Y		
yl)piperazin	3000		
120-XXV	ОН		595 (M+1), Rt = 3.40^{2}
Aus 70e und 4-			
(2,4-Difluor-			·
phenylpiperazin		!	
120-XXVI	он о	·:·· .	627 (M+1), Rt = 3.54 ²⁾
Aus 70e und 4-		1	
(4-Trifluor-		11 6 7	. •
methylphenyl-		:	
piperazin			
120-XXVII	OH O OH	- 1 e - 4	544 (M+1), Rt = 3.15 ²
Aus 70f und	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		• :
Pyrrolidin	V		
			:
120-XXVIII	bh o o	-	560 (M+1), Rt = 3.15 ²⁾
Aus 70f und		*	
Morpholin			
		:	
			.e-f

10

Bsp.	Formel	Ausbeute	Spektroskopische Daten
Aus 70f und Piperidin			558 (M+1), $Rt = 3.20^{2}$

hergestellt als reines Enantiomer aus enantiomerenreinem Bsp. 44 (siehe auch die Anmerkungen zu Bsp. 93)

- LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*50 mm; Eluent: Acetonitril/H2O (0,1% Ameisensäure); Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm
 - 2) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril + 0,6 g 30%ig HCl/1L H2O; Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,6 ml/min; Detektor: UV 210 nm

121: 7-{[2-(3-Fluorphenyl)-1,3-benzothiazol-4-yl]methoxy}-6-[4-(methoxy-carbonyl)benzyl]heptansäuremethylester

15 102,8 mg (0,32 mmol) 4-Brommethyl-2-(3-fluorphenyl)-benzothiazol und 300 mg MS3A werden in 5 ml Benzol unter Argon gelöst. Bei Raumtemperatur werden 82 mg (0,27 mmol) 6-Hydroxymethyl-7-(4-methoxycarbonylphenyl)heptansäure-

methylester (Synthese vgl. EP-A-0 341 551, S. 31, Bsp. 42) und 92 mg (0,40 mmol) Silberoxid zugegeben. Die Mischung wird sechs Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit ca. 0,2 ml Wasser versetzt, über Extrelut filtriert, mit Toluol nachgewaschen, im Vakuurn eingeengt und chromatographiert.

Ausbeute: 64 mg (43.8% d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,00-7,10 (m, 11H), 5,10 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,70-1,20 (m, 6H)

Analog wurden die folgende Substanzen synthetisiert:

	e e de la companya de la companya de la companya de la companya de la companya de la companya de la companya d		
Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
122 (aus Benzyl- bromid)	CH,	43,3	H-NMR (200 MH CDCl ₃): 7.95 (m, 2H 7.40-6.80 (m, 7H), 4.50 (2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (d, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (1.30 (m, 7H)
123 (aus 3-(2- Fluorphen- oxy)benzyl- promid)	John Carl		H-NMR (200 MHz CDCl ₃): 7.95 (m, 2H) 7.40-6.80 (m, 10H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (d, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.70-1.00 (m, 6H)

Bsp. ee ee ee	Formel 18 of The second	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
124		96,7	H-NMR (200 MHz,
(aus 4-Fluor-	OMe		CDCl ₃): 8.10-6.80 (m,
1-brom-			10H), 4.80 (s, 2H), 3.90 (s,
methylnaph-	OMe	·	3H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (d,
thalin)			2H), 2.70 (m, 2H), 2.30 (m,
			2H), 1.90 (m, 1H), 1.70-
			1.30 (m, 6H)
125	1	38,1	H-NMR (200 MHz,
(aus 4-t-			CDCl ₃): 7.95 (m, 2H),
Butylbenzyl-			7.40-6.80 (m, 6H), 4.40 (s,
bromid)	H,C		2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s,
	rsc du,		3H), 3.40 (m, 2H), 2.70 (m,
i, easyes with th	ČMe		2H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m,
ा राष्ट्रकार स <mark>में देशकार है</mark>	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		IH), 1.70-1.30 (m, 15H)
126°.(-0° +		57,1	H-NMR (200 MHz,
(aus 2-Brom-	P R		CDCl ₃): 7.95 (m, 2H),
methylbi		2.2.2.20	7.40-6.80 (m, 11H), 4.40
phenyl)		1.1	(s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70
			(s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.60
	СК		(m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90
			(m, 1H), 1.70-1.30 (m, 6H)
127	:	51,0	H-NMR (200 MHz,
(aus 2-			CDCl ₃): 7.95 (m, 2H),
Difluor-meth-	OMe		7.40-7.00 (m, 6H), 6.40 (dt,
oxybenzyl-			1H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (s,
bromid)	F F		3H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (d,
	OMe		2H), 2.60 (m, 2H), 2.30 (m,
		ľ	2H), 1.90 (m, 1H), 1.70-
m with the state of the			1.30 (m, 6H)

Bsp. Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
l 28 (aus 2-Chlor- 6-methoxy- benzyl- bromid)	63,9	H-NMR (200 MHz CDCl ₃): 7.95 (m, 2H) 7.40-6.80 (m, 5H), 4.60 (s 2H), 4.00 (m, 2H), 3.90 (s 3H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (m 2H), 2.60 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 9H)
aus 3-Fluor- enzyl- romid)	roh	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.95 (m, 2H), 7.40-6.80 (m, 6H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (d, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.70-1.30 (m, 6H)

130: 6-(4-Carboxybenzyl)-7-{[2-(3-fluorphenyl)-1,3-benzothiazol-4-yl]methoxy}heptansäure

Der Diester aus Bsp. 121 wird in 5 ml Methanol gelöst und mit 0,8 ml 45%iger Natronlauge versetzt. Bei Raumtemperatur werden 0,3 ml Dichlormethan hinzugege-

ben. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung einmal mit Ether gewaschen, mit 10%iger Schwefelsäure sauer gestellt, zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Extrelut filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampst.

5 Ausbeute: 39,5 mg (38,5% d. Th.)

LC/MS: 522 (M+1), Rt=4.98 min

Analog werden die folgende Substanzen synthetisiert:

Bsp.	Formel		Spektroskopische Daten
		beute	5
121	0	(%)	HARR (200 MHz CDCI)
131			H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):
(aus	NO Y Y YOH		9.90 (bs, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.40-
122)			6.80 (m, 7H), 4.50 (s, 2H), 3.20
			(d, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.30 (m,
	ÓН		2H), 1.90-1.30 (m, 7H)
132	: 9	24,8	481 (M+1), Rt=4.53 min
(aus	ОН ОН		
123)	F		
	OH OH		
133	P	43,7	439 (M+1), Rt=4.51 min
(aus	OH OH		
124)	100 M 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10	::·	17. 185 -7. (a. 8-28)
	a i sprodukti ka cı rdı danı		t Kranitada ^{Fa}
134	P	27,9	427 (M+1), Rt=4.77 min
(aus	H ₄ C OH		
125)	H,C CH,		
	ОН		

Bsp.	Formel	Aus-	Spektroskopische Daten
5 .		beute (%)	
135			447 (M+1), Rt=4.71 min
(aus			
126)	OH OH		·
	ОН	·	
136		21,1	437 (M+1), Rt=4.32 min
(aus	ОН	1 12	4 · · ·
127)	F D		
	ОН		• •
137	OH	24,5 4	49 (M+1), Rt=4.57 min
(aus	H ₃ C		···
128)			
	Ċ		
38 F		50,9 38	39 (M+1), Rt=4.28 min
aus	OH		
(29)			
8.7	OH		. :

LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1x50 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Gradient: 10% Acetonitril bis 90% Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm.

139: 6-(4-Carboxybenzyl)-7-(4-methoxyphenoxy)heptansäure

16,8 mg (0,14 mmol) 4-Methoxyphenol werden unter Argon in Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur mit 7,5 mg (0,19 mmol) Natriumhydrid (60%ig ölige Suspension) versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 41,6 mg (0,10 mmol) 7-Brom-6-(4-ethoxycarbonylbenzyl)heptansäureethylester (herstellbar aus 6-Hydroxymethyl-7-(4-methoxycarbonylphenyl)heptansäuremethylester (Synthese vgl. EP-A-0 341 551, S. 31, Bsp. 42) durch Umsetzung mit Bromierungsmitteln wie PBr₃) in DMF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 60°C erhitzt. Nach 18 Stunden werden erneut 20 mg Natriumhydrid zugegeben und auf 100°C erhitzt. Nach 20 Stunden wird die Mischung abgekühlt, mit Wasser versetzt und mit Essigester gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 1N Salzsäure auf pH 2 gestellt und zweimal mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und in Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 24 mg (59,6 % d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,90 (m, 4H), 7,30 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,70-1,30 (m, 7H).

20

5

10

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
140 (aus 3-	F ₂ C O OH	86,3	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 12.50 (bs, 2H),
Trifluor- methyl-	,		7.90-7.00 (m, 8H), 3.70
phenol)	ОН		(d, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.70-1.30
141			(m, 7H)
(aus 2-	О	1 1	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 11.10 (bs, 2H),
Benzyl- oxy- phenol)	S OH		7.90-6.70 (m, 13H), 5.10 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.80-1.30 (m, 13H)
142 (aus 5- Phenyl-		k	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90-6.70 (m, 3H), 4.10 (m, 2H), 3.80
pentyl- oxy- phenol)	ОН		d, 2H), 5.10 (s, 2H), .80-1.30 (m, 19H)

143: 7-Anilino-6-(4-methoxycarbonylbenzyl)heptansäuremethylester

30,0 mg (0,33 mmol) Anilin werden in Dichlormethan gelöst, 0,02 ml Essigsäure und eine Lösung aus 90,6 mg (0,30 mmol) 6-Formyl-7-(4-methoxycarbonylphenyl)-heptansäureethylester (Synthese vgl. EP-A-0 341 551, S. 32, Bsp. 44) in Dichlormethan wird zugeben. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird die Lösung auf 0°C abgekühlt und 87,7 mg (0,41 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben. Die Reaktionmischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, 0,2 ml Wasser werden zugegeben und über Extrelut filtriert. Die Substanz wurde zur Reinigung an 10 g Kieselgel 60 (Korngröße 0,040-0,063mm) mit Cyclohexan/ Essigester 3:1 bis 1:1 als Eluenten chromatographiert.

Ausbeute: 52 mg (45,9 % d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,95 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 6,70 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (bs, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,70 (d, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,70-1,30 (m, 6H).

Analog wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

Bsp.	Formel	Aus-	Spektroskopische Daten
		beute	
144		(%)	
144		17,4	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):
(aus			7.95 (m, 2H), 7.30 (m, 7H), 4.35
Benzylamin)	La as		(q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q, J=6Hz,
	ő	}	2H), 3.70 (s, 2H), 2.70 (m, 4H),
		Ì	2,50 (m, 2H), 2.30 (t, 2H), 1.80
146			(m, 1H), 1.70-1.20 (m, 12H)
145		93,4	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):
(aus 2-(5-	The second secon		7.95 (m, 2H), 7.20 (m, 7H), 6.70
Phenylpentyl-		K K	m, 2H), 6.50 (m, 2H), 4.35 (q,
oxy)anilin)		الند :	=6Hz, 2H), 4.20 (bs, 1H), 4.10
to a digitarity of	CH,	(q, J=6Hz, 2H), 3.90 (t, 2H),
and the state of	North Congression Consider		.10 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.30
n vergin okure star	and the transfer of the		m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.90-1.40
146			m, 18H)
1 1		47,7	H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):
(aus 2-		7	95 (m, 2H), 7.50-7.20 (m, 7H),
Benzyloxy-	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	6	.80-6.50 (m, 4H), 5.00 (s, 2H),
anilin)-	\\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	1.77	ALP TO THE STATE OF THE STATE O
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		Γ.	35 (q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q,
		· · · J:	=6Hz, 2H), 3.30 (bs, 1H), 3.10
	1.1.		n, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.30 (m,
	ĊH,		
			H), 2.00 (m, 1H), 1.60-1.40 (m,
			2H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
147 (aus 2-Butyl- anilin)	н _с Сн,		H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.95 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.50 (m, 2H), 4.35 (q J=6Hz, 2H), 4.10 (q, J=6Hz 2H), 3.70 (bs, 1H), 3.10 (m, 2H) 2.70 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.60-1.30 (m, 16H), 0.90 (t, 3H)

148: 7-Anilino-6-(4-carboxybenzyl)heptansäure

Die Substanz wird analog Beispiel 130 durch Verseifung des Esters aus Bsp. 143 hergestellt.

Ausbeute: 30,5 mg (74,8 d. Th.)

10 LC/MS: 356 (M+1), R 3,9 min

Alexander Harm

Analog wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

Bsp.	Formel	Aus-	Spektroskopische Daten
		beute (%)	- P ONOPEGE DATE
149	i i i	17,4	H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO):
(aus	ОН		7.95 (m, 2H), 7.20 (m, 7H), 3.60
144)		1	(bs, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.70-1.20
-	ОН	1	(m, 15H)
,			:
150		59,9	H-NMR (200 MHz, CDCOCD ₃):
(aus	ОН		10.80 (bs, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.30
145)			m, 2H), 7.10 (m, 5H), 6.70 (m,
			2H), 6.50 (m, 2H), 3.90 (t, 2H),
	Ьн	, 5	3.10 (m, 2H), 2.80 (m, 3H), 2.60
		(m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.00 (m,
		1	H), 1.90-1.40 (m, 12H)
151		83,3	H-NMR (200 MHz, CDCOCD ₃):
(aus	8	1	0.60 (bs, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.50-
146)	NOH OH	7	.20 (m, 7H), 6.80 (m, 2H), 6.50
. a .			m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.10 (m,
			H), 2.80 (m, 3H), 2.30 (m, 2H),
		2.	00 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 6H)
	ОН	<u>.</u>	y fakt termin ining nanga
152	9 11	1,4 I	I-NMR (200 MHz, CDCOCD ₃):
(aus	N OH OH	10	0.60 (bs, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.30
147)	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	(n	n, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.50 (m,
	yc)	21	H), 3.10 (m, 2H), 2.80 (m, 3H),
	OH OH	þ	50 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.00
	On	l l	i, 1H), 1.60-1.30 (m, 10H), 0.90
		(t,	3H)

153: Methyl 4-((E/Z)-2-{2-[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(methyl)amino]ethyl}-4-{2-[(5phenylpentyl)oxy]phenyl}-3-butenyl)benzoat

5

0,532 g (0,89 mmol) Triphenyl {2-[(5-phenylpentyl)oxy]benzyl} phosphoniumbromid (herstellbar analog Bsp. IId bis IVd mit 5-Phenylpentylbromid statt Butylbromid) werden in 10 ml THF suspendiert und bei -20°C mit 0,671 ml einer 1,6 M n-Butyllithiumlösung in n-Hexan versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -20°C, woraufhin 10 0,300 g:(0,89 mmol) Methyl 4-{4-[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(methyl)amino]-2-formylbutyl}benzoat aus Bsp.XI, gelöst-in 3 ml THF, zugesetzt werden. Man rührt 1 Stunde bei -20°C nach, setzt 20 ml Wasser zu und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Solvens wird unter vermindertem Druck abdestilliert.

15

Ausbeute: 192,1 mg (37,1 % der Theorie) E/Z Gemisch (85:15) ¹H-NMR (300 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1,15 (t), 1,2-1,7 (m), 2,20 (s), 2,55 (t), 2,70 (m), 2,85 (m) 3,20 (s), 3,80 (s), 3,90 (m), 4,05 (q), 5,75 (s), 6,05 (dd), 6,35 (d), 6,90 (dd)7,1-7,4 (m), 7,85 (d).

20

154: 4-((E/Z)-2-{2-[(Carboxymethyl)(methyl)amino]ethyl}-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-3- butenyl)benzoesäure

5

10

130 mg (0,230 mmol) Methyl-4-((E/Z)-2-{2-[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(methyl)amino]ethyl}-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-3-butenyl)benzoat aus Bsp. 153 werden in 5 ml Methanol bei 0°C mit 1,2 ml 45 %-iger Natronlauge versetzt. Nach Erwärmen auf 22°C wird soviel Methylenchlorid zugesetzt, dass eine klare Lösung entsteht, und 18 Stunden nachgerührt. Die alkalische Lösung wird mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Hieraufhin wird die wässrige Pase zweimal mit 2N HCl auf pH 2-3 gestellt und mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abde-

15 stilliert.

> Ausbeute: 55,9 mg (45,1 % der Theorie) E/Z Gemisch (85:15) ¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1,05(d), 1,40 (m), 1,65 (m), 2,55 (m), 2,80 (m), 3,0 (m), 3,20 (s), 3,85 (m), 3,50 (s), 3,90 (m), 6,03 (dd), 6,45 (d), 6,90 (dd), 7,1-7,4 (m), 7,85 (d). Allert Committee Committee

20

155: 4-((E/Z)-2-{2-[(2-methoxy-2-oxoethyl)sulfanyl]ethyl}-4-{2-[(5-phenylpentyl)-oxy]phenyl}-3-butenyl)benzoat

5

41,078 mg (1,03 mmol) Natriumhydrid (80%ig) werden in 5 ml THF vorgelegt und mit 104,32 mg (0,93 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester versetzt. Nach 10 Minuten werden 500,0 mg (0,930 mmol) Methyl-4-((E/Z)-2-(2-bromoethyl)-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxylphenyl}-3-butenyl)benzoat aus Bsp. IX, gelöst in 2 ml THF, zugesetzt und 18 Stunden bei 22°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird vorsichtig mit 20 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Die Reinigung erfolgt an Kieselgel (0,04-0,063 nm) mit Methylenchlorid als Laufmittel.

15

10

Ausbeute: 300,10 mg (57,3 % der Theorie) E/Z-Gemisch (85:15)

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1,40 (m), 1,65 (m), 7,26 (t), 2,70 (m), 2,85 (m), 3,55 (s), 3,80 (s), 3,9 (m), 6,0 (dd), 6,45 (dd), 6,90 (dd), 7,1-7,4 (m), 7,85 (d).

156: Methyl4-((E/Z)-2-{2-[(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl}-4-{2-[(5-phenyl-pentyl)oxy]phenyl}-3-butenyl)benzoat

5

200,0 mg (0,34 mmol) Methyl-4-((E/Z)-2-(2-iodoethyl)-4-{2-[(5-phenylpentyl)-oxylphenyl}-3-butenyl)benzoat aus Bsp. X, 43,107 mg (0,34 mmol) Glycinmethylesterhydrochlorid, 4,195 mg (0,03 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 0,50 ml Triethylamin werden in 2,0 ml Ethanol 48 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird an Kieselgel (0,04-0,063 nm) mit Methylenchlorid/Methanol 100:2 chromatographiert.

15

Ausbeute: 48,00 mg (25,7 % der Theorie) E/Z-Gemisch (85:15).

H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1,10 (t), 1,40 (m), 1,65 (m), 2,60 (m), 2,70 (m), 2,85 (m), 3,80 (s), 3,90 (m), 4,05 (q), 6,05 (dd), 6,35 (d), 6,85 (dd), 7,1-7,4 (m), 7,85 (d).

20

10

157: 4-((E/Z)-2-{2-[(Carboxymethyl)amino]ethyl}-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]-phenyl}-3-butenyl)benzoesäure

40,40 mg (0,070 mmol) Methyl-4-((E/Z)-2-{2-[(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-ethyl}-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-3-butenyl)benzoat aus Bsp. 156 werden in 1,50 ml Methylenchlorid gelöst, mit 23,30 mg (0,16 mmol) Kaliumtrimethylsilanolat versetzt und 18 Stunden bei 22 °C nachgerührt. Die Lösung wird mit Wasser versetzt, mit 2N HCl auf pH 2 gestellt und mit Methylenchlorid/Methanol 2:1 extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 34,60 mg (86,3 % der Theorie) E/Z-Gemisch (85:15).

1H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): 8= 1,10 (t), 1,40 (m), 1,65 (m), 2,60 (m), 2,70 (m),

15 2,85 (m), 3,90 (m), 6,05 (dd), 6,35 (d), 6,85 (dd), 7,1-7,4 (m), 7,85 (d).

Analog der Beispiele 153 bis 157 wurden die folgenden Substanzen erhalten:

Bsp.	Formel	¹ H-NMR (d ⁶ -DMSO, 200 MHz)
(aus IX und N-Benzyl-glycinethylester)		1.10 (t), 1.40 (m), 1.65 (m), 2.60 (m), 2.70 (m), 2.85 (m), 3.80 (s), 3.90 (m), 4.05 (q), 4.45 (s) 6.05 (dd), 6.35 (d), 6.85 (dd), 7.1-7.4 (m), 7.85 (d).
162 (aus IX und 2-Ethoxy- carbonyl- piperidin)	CH, CH,	1.12 (t), 1.3-1.8 (m), 2.60 - 2.90 (m), 2.85 (m), 3.80 (s), 4.00 (m), 4.05 (q), 6.00 (dd), 6.35 (d), 6.85 (dd), 7.1-7.4 (m), 7.85 (d).
163 (aus 161)		1.40 (m), 1.65 (m), 2.6-2.8 (m), 3.75 (s), 3.9 (m), 6.00 (dd), 6.35 (d), 6.85 (dd), 7.1-7.3 (m), 7.83 (d)
164 (aus 155)		1.40 (m), 1.65 (m), 2.6-2.8 (m), 3.53 (s), 3.9 (m), 6.00 (dd), 6.35 (d), 6.85 (dd), 7.1-7.3 (m), 7.83 (d), 12.5 (br.s)
(aus IX und o= 3-Ethoxy-carbonyl-piperidin)		1.12 (t), 1.3-1.8 (m), 2.60 - 2.90 (m), 2.85 (m), 3.80 (s), 4.00 (m), 4.05 (q), 5.00 (dd), 6.35 (d), 6.85 (dd), 7.1-7.4 m), 7.85 (d).

Bsp.	Formel	¹ H-NMR (d ⁶ -DMSO, 200 MHz)
166	HC	1.4 (m), 1.5-2.0 (m), 2.4 (m), 2.60 -
(aus LX und		2.90 (m), 3.70 (s), 3.85 (s), 4.00 (m),
4-Methoxy-		4.30 (m), 6.00 (dd), 6.35 (d), 6.85
carbonyl-		(dd), 7.1-7.4 (m), 7.6-7.9 (m).
imidazol)	*	(66), 7.1 7.7 (11), 7.5 7.5 (11).
167	D	1.3-1.8 (m), 2.60 - 2.90 (m), 4.00 (m),
(aus 162)		6.00 (dd), 6.35 (d), 6.85 (dd), 7.1-7.4
(aus 102)		(m), 7.86 (m).
		(m), 7.00 (m).
168		1.3-1.8 (m), 2.60 - 2.90 (m), 3.9-4.0
(aus IX und		
1		(m), 6.00 (dd), 6.35 (d), 6.85 (dd),
L-(-)-prolin-	H	7.1-7.4 (m), 7.85 (d), 12.5 (br.s).
methylester,		met in the modern to still the con-
	, espe	ស្រែក ខេត្ត ស្រី២ ខេត្ត ព្រឹក្
send Hydro-		. O. W. Barbara
lyse analog Bspl. 154	ing and the second of the seco	nath was been taken
169		
•		1.3-1.8 (m), 2.0-2.5 (m), 2.60 - 2.90
(aus 165)		(m), 3.9-4.0 (m), 6.00 (dd), 6.35 (d),
		6.85 (dd), 7.1-7.4 (m), 7.85 (d), 12.5
	7	(br.s).
170		1.4 (m), 1.5-2.0 (m), 2.4 (m), 2.60 -
(aus 166)		2.90 (m), 3.70 (s), 3.85 (s), 4.00 (m),
	Ø	4.30 (m), 6.00 (dd), 6.35 (d), 6.85
		(dd), 7.1-7.4 (m), 7.6-7.9 (m).

Bsp. 171: 6-(4-Methoxycarbonylphenoxy)-8(2-(4-cyclohexylbenzyloxy)phenyl)octansäuremethylester

Die Synthese dieser Verbindung erfolgte analog Bsp. 47 aus der Verbindung aus Bsp. XII und 4-Cyclohexylbenzylchlorid.

Ausbeute: 81,1 %

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.14 - 2.08$ (m, 20H), 2.39 - 2.97 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.29 (quint, J = 5.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.68 - 6.97 (m, 4H),

7.03 – 7.37 (m, 6H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

Analog wurde hergestellt:

Bsp.	Struktur	Aus- beute (%)	H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
172 (aus XII und		Ì	$\delta = 1.11 - 1.77$ (m, 5H), 1.85 - 2.09 (m, 2H), 2.26 (t, $J = 7.2$
4-(4-Trifluor-			Hz, 2H), 2.61 – 2.91 (m, 2H),
methylphenoxy)-		٠٠.	3.62 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.30
benzylchlorid		1	(quint, J = 5.7 Hz, 5.02 (s, 2H) 6.76 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 6.91 (d
1 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			J=7.8 Hz, 2H), 6.98 – 7.29 (m
		٠	6H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88
	411	•	(d, $J = 8.9$ Hz, 2H).

Bsp. 173: 6-(4-Carboxyphenoxy)-8(2-(4-cyclohexylbenzyloxy)phenyl)octansaure

Die Synthese dieser Verbindung erfolgte analog Bsp. 19 aus der Verbindung aus Bsp. 171.

10 Ausbeute: 68,5 %

5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.18 - 2.08$ (m, 20H), 2.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H)2.44 - 2.57 (m, 1H). 2.64 - 2.76 (m, 1H), 2.76 - 2.88 (m, 1H), 4.33 (quint, J = 5.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 - 6.94 (m, 2H), 7.05 - 7.34 (m, 6H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

Analog wurde hergestellt:

Bsp.	Struktur	Aus- beute (%)	H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
174 (aus 172)		75,5 OH	H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8 = 1.17 – 2.10 (m, 10H), 2.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.68 – 2.89 (m, 2H), 4.33 (quint, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.86 – 6.94 (m, 2H), 6.99 – 7.21 (m, 6H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

175: 4-[(3E)-2-(5-Ethoxy-5-oxopentyl)-4-(2-{[4-(4-morpholinyl)-benzyl]oxy}phenyl)-3-butenyl]benzoesäureethylester

5

57,0 mg (0,10 mmol) der Verbindung 18a werden in 2 ml Toluol vorgelegt und nacheinander mit 11 mg (0,12 mmol) Morpholin, 23 mg (0,24 mmol) Natrium-tert-butylat und 3 mg (0,01 mmol) Tri-tert-butylphosphin versetzt. Nach Zugabe von 5,0 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (0) wird unter Argon 18 Stunden bei 100°C erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt, Toluol und Wasser wird zugegeben und die Mischung wird über Extrelut filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat=4:1 als Laufmittel chromatographiert. Der erthaltene Diester wird analog Bsp. 109 verseift.

15

10

Ausbeute: 16 mg (28 %)

MS: 544 (M+1)

5

Analog wurden hergestellt:

Bsp.	Struktur	Aus- beute	H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
	¥ .	(%)	
176 (aus 18a und 4-Phenyl- piperazin)			619 (M+1)
e in a	HO O		ing state of the s
77 nus 18a und		1 1	533 (M+1)
-Benzyl-		i i i	
er general de la companya de la comp		Alw part	nu Miller of Page
	HO O	1 1	

178: 4-((3E)-2-(4-carboxybutyl)-4-{2-[(4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methoxy]-phenyl}-3-butenyl)benzosäure

100,0 mg (0,17 mmol) 18a werden in 3 ml Dimethoxyethan vorgelegt und nacheinander mit 28 mg (0,2 mmol) 4-Methylphenylboronsäure und 0,2 ml 2M Natrium-carbonatlösung versetzt. Nach Zugabe von 5,0 mg Dichlorobis(triphenylphosphin)palladium(II) wird 18 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt, Dichlormethan und Wasser wird zugegeben und die Mischung wird über Extrelut filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat=10:1 als Laufmittel chromatographiert. Der erhaltene Diester wird analog Bsp. 19 verseift.

10 Ausbeute: 80 mg (86 %)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃COCD₃): 7.95 (m, 4H), 7.40-7.10 (m, 16H), 6.52 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25-1.10 (m)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃COCD₃): 7.95 (m, 4H), 7.40-7.10 (m, 16H), 6.52 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25-1.10 (m)

15

5

Analog werden hergestellt:

Bsp.	Struktur	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten (H-NMR bzw. LC/MS)
179 (aus 18a und 4- Ethoxyphenyl-	ENO		¹ H-NMR (200 MHz CD ₃ COCD3): 7.95 (m, 4H)
boronsäure)			7.40-7.10 (m, 16H), 6.52 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.00 (m,
	HOOO		2H), 4.00 q, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.25-1.10 (m)
80 aus 18a und 4-	MeO 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		582 (M+NH ₄)
Aethoxyphenyl- oronsäure)	o antivirance at all alvin. Paristi a care seed at	re entr	or in the state of
a sayar ya lara Basa malanda ka	HOLL	, 12.	
<u>m + 22 + 1 - 24 4-2024 (.</u> 81	¥10	iden Internil	and generally by a second
us 18a und 4- yanophenyl-		#	77 (M+NH ₄)
pronsäure)	·		o o se de dej
	но		

Bsp.	Struktur	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten ('H-NMR bzw. LC/MS)
182 (aus 18a und 3,4- Dimethoxy-	MeO MeO		612 (M+NH ₄)
phenylboron- säure)	но		
183	N N	•	H-NMR (200 MHz
(aus 18a und 4-			CD ₃ COCD3): 7.95 (m, 2H)
Pyridyl-			7.40-7.10 (m, 14H), 6.52 (d
boronsäure)			1H), 6.05 (dd, 1H), 5.00 (m
	но		2H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (m 1H), 2.25-1.10 (m)
184	но о		573 (M+1), R ₄ = 5.2 min ¹⁾
(aus 70a und 3,5- (aus 70a und 3,5- aus 7 proprietation (b. 1864) Difluor-	Principal Company of the		Participação do contrator de la compansión de la compansión de la compansión de la compansión de la compansión
phenylbor-	1		
onsäure)	لكممما		generales Militaria
in and a ma	1 no /	l .	
c. 48 49 90 c 175) · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	i	en i e energiè.
proportion with the	the state of the state of		AND THE PARTY OF T
	ALLER OF THE STATE	11. 2	H-NMR (200 MHz, MeOD)
(aus 70a und 4-		- 72.7	7.95-7.10 (m, 16H), 4.90 (π
Trifluormethyl-		\$: " "	2H), 2.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H
phenylboron-		4.0	2.25-1.10 (m)
säure)	HO. J. J.		\$ 250 \$ 1
e fat			1.5% Thu 1.8%
i di di	0 1 1 1 HO 0 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		Latting to the control of

- 1) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*50 mm; Eluent: Acetonitril/H2O (0,1% Ameisensäure); Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm
- 5 186: 4-{[1-(2-{2-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}ethyl)-6-methoxy-6-oxo-hexyl]amino}benzoesäuremethylester

Zu einer Lösung von 500 mg (1,15 mmol) 8-{2-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}6-oxooctansäuremethylester XIV und 190 mg (1,26 mmol) 4-Aminobenzoesäuremethylester in 12,5 ml 1,2-Dichlorethan wurden bei 0°C 217 mg (1,15 mmol) TiCl4
(1 M in CH₂Cl₂) zugegeben. Man rührte 20 min bei Raumtemperatur und gab dann
383 mg (1,72 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zu. Man kontrollierte den
Reaktionsverlauf per Dünnschichtchromatografie und versetzte nach beendeter
Reaktion mit Wasser. Man extrahierte mit Ethylacetat und trocknete die vereinten
organischen Phasen über Na₂SO₄. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt
(Kieselgel, Gradient Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 bis 0:100).

Ausbeute: 320 mg (48,7 %)

20

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.07 - 2.00$ (m, 16H), 2.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 - 2.68 (m, 2H), 2.72 - 2.91 (m, 1H), 3.10 - 3.28 (m, 1H), 3.32 - 3.51 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.73 - 3.93 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 6.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.97 (m, 2H), 7.05 - 7.39 (m, 5H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

6.7

187: 4-{[1-(2-{2-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}ethyl)-6-methoxy-6-oxohexyl]sulfanyl}benzoesäuremethylester

Eine Suspension von 0,30 g (0,60 mmol) 6-Bromo-8-(2-[(4-cyclohexylbenzyl)-oxy]phenyl)-octano-säuremethylester XVII, 0,15 g (0,90 mmol) 4-Sulfanylbenzoe-säuremethylester und 0.17 g (1.20 mmol) Kaliumcarbonat in 15 ml DMF wurde 2

Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit 1 N NaOH versetzt.

Man extrahierte mit Diethylether, trocknete die vereinten organischen Phasen über NaSO4 und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieslegel, Cyclohexan/Ethylacetat 15:1).

Ausbeute: 0,17 g (50,5 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.20 - 1.98$ (m, 22H), 2.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 - 2.56 (m, 1H), 2.72 - 2.92 (m, 2H), 3.23 (quint, J = 3.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.82 - 6.94 (m, 2H), 7.06 - 7.35 (m, 4H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

A Company of American Company of the State Company of the American

and the contract of the contra

188: 4-{[1-(2-{2-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}ethyl)-6-methoxy-6-oxohexyl]-sulfinyl}-benzoesäuremethylester

Zu einer Lösung von 113 mg (0,19 mmol) 4-{[1-(2-{2-[(4-Cyclohexylbenzyl)-oxy]-phenyl}-ethyl)-6-methoxy-6-oxohexyl]sulfanyl) benzoesäuremethylester 187 in 25 ml CH₂Cl₂ wurden bei 0°C 47 mg (0,19 mmol) Metachlorperbenzoesäure zugegeben. Man rührte 30 min bei 0°C, entfernte danach das Kühlbad und rührte weitere 16 h bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wurde sukzessiy mit gesättigter Na₂SO₃-Lösung, gesättigter Na₂CO₃-Lösung, gesättigter NaCl-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmitel entfernt. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

Ausbeute: 62 mg (53.4 %).

15

20

Diastereomerengemisch dr = 55 : 45

H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 – 1.62 (m, 10H), 1.70 – 1.93 (m, 7H), 2.09 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.44 – 2.61 (m, 3H), 2.77 – 2.94 (m, 1H), 3.61 (s, 3H, Dia-1), 3.66 (s, 3H, Dia-2), 3.94 (s, 3H), 4.87 (d, J = 16.1 Hz, 1H, Dia-2), 4.90 (d, J = 16.3 Hz, 1H, Dia-1), 5.01 (s, 2H, Dia-2), 6.77 – 6.95 (m, 2H), 7.08 – 7.34 (m, 6H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Dia-2), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Dia-1), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Dia-2), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Dia-1).

工程 机铸铁铁矿 网络春花

[89: 4-{[1-(2-{2-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}ethyl)-6-methoxy-6-oxohexyl]-sulfonyl}benzoesäuremethylester

Zu einer Lösung von 113 mg (0,19 mmol) 4-{[1-(2-{2-[(4-Cyclohexylbenzyl)-oxy]-phenyl}-ethyl)-6-methoxy-6-oxohexyl]sulfanyl}benzoesäuremethylester in 25 ml CH₂Cl₂ wurden bei 0°C 149 mg (0,86 mmol) Metachlorperbenzoesäure zugegeben. Man rührte 16 h bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wurde sukzessiv mit gesättigter Na₂SO₃-Lösung, gesättigter Na₂CO₃-Lösung, gesättigter NaCl-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmitel entfernt. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

Ausbeute: 110 mg (92,3 %).

15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.17 - 1.66$ (m, 10H), 1.71 - 1.93 (m, 7H), 2.02 - 2.12 (m, 1H), 2.15 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.46 - 2.56 (m, 1H), 2.58 - 2.69 (m, 1H), 2.70 - 2.81 (m, 1H), 2.90 - 2.99 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.91 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 6.81 - 6.89 (m, 2H), 6.99 - 7.05 (m, 1H), 7.12 - 7.31 (m, 5H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

190: 8-(2-(3-Brompropyloxy)-phenyl)-6-(4-(methoxycarbonylphenoxy)-octansäuremethylester

Diese Verbindung wurde analog zur Vorgehensweise bei Beispiel IId) aus der Verbindung aus Beispiel XII) und 1,3-Dibrompropan hergestellt.

Ausbeute: 68,9 %

and relation of the state of the control

with a first the same with a group of the

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.32 - 1.80$ (m, 6H), 1.84 - 2.01 (m, 2H), 2.13 - 2.36 (m, 4H), 2.55 - 2.84 (m, 2H), 3.54 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.88 (s, 3H),

10 4.05 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.32 (quint, J = 5.7 Hz, 1H), 6.74 – 6.91 (m, 4H), 7.00 – 7.22 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

Die folgenden Beispiele wurden aus Bsp. 190 und den entsprechenden Aminen analog zur Vorgehensweise bei Beispiel 97 hergestellt:

Bsp.	Struktur	Aus- beute (%)	H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
191	2	21.2	H NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ
(aus 4,5-Di-			= 1.18 - 1.77 (m, 6H), 1.80 -
phenyl-			2.01 (m, 4H), 2.28 (t, $J = 7.4$
imidazol)	ö		Hz, 2H), 2.53 – 2.66 (m, 2H),
,			3.63 (s, 3H), 3.77 (t, $J = 5.1$ Hz,
	1		2H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (t, $J =$
			6.6 Hz, 2H), 4.26 (quint, $J = 5.9$
1 367			Hz, 1H), 6.63 – 7.50 (m, 16H),
			7.59 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.9$
		tr .	Hz, 2H).
:192		84.5	H NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ
(aus.		i	= 1.31 - 2.05 (m, 13H), 2.29 (t,
Pyrolidin)			J = 7.5 Hz, 2H), $2.41 - 2.77$ (m,
			8H), 3.64 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)
. ,			3.98 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.30
			(quint, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.80 (d.
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	eg to the		J = 9.0 Hz, 2H, 6.76 - 6.89 (m.)
			2H), 7.00 – 7.08 (m, 1H), 7.10
			-7.21 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 9.0$
			Hz, 2H).

Bsp.	Struktur	Aus-	H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
	4.00	beute	
193		92.9	
		32.9	"H NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ
(aus			= 1.32 - 1.80 (m, 12H), 1.83 -
Piperidin)			2.08 (m, 4H), 2.20 - 2.51 (m,
			8H), 2.58 – 2.82 (m, 2H), 3.64
	<u> </u>		(s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.96 (t, J=
			6.0 Hz, 2H), 4.30 (quint, $J = 5.7$
	\$ - 4 · 4 ·		Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz,
			2H), 6.74 – 6.89 (m, 2H), 7.02
1 1 11			- 7.08 (m, 1H), 7.09 - 7.21 (m,
			1H), 7.93 (d, $J = 8.9$ Hz).
194	P	86.9	¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ
(aus			= 1.20 - 1.79 (m, 6H), 1.83 -
Morpholin)			2.07 (m, 4H), 2.29 (t, $J = 7.7$
1		•	Hz, 2H), 2.36 – 2.54 (m, 2H),
			2.62 - 2.78 (m, 2H), 3.64 (s,
12 / 2 × 3 k	Art of		3H), 3.70 (t, $J = 4.7$ Hz, 4 H),
	grafi ir i		3.88 (s, 3H), 3.97 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$
100 3 7 72	1" "		2H), 4.30 (quint, $J = 6.1$ Hz,
Hz.:45	$\psi^{ij} d_{j} \psi$		1H), 6.73 – 6.91 (m, 4H), 7.01
	:4		- 7.09 (m, 1H), 7.10 - 7.22 (m,
41,551 119	: ::		1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H).

(C) 2002 Copyright Derwent Information Ltd.

Bsp.	Struktur	Aus- beute (%)	H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
195	Ì	81.1	H NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ
(aus (3-			= 1.34 - 1.79 (m, 6H), 1.85 -
Methyl-			2.06 (m, 4H), 2.30 (t, $J = 7.6$
phenyl)-			Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.50 –
piperazin)			2.62 (m, 6H), 2.64 – 2.81 (m,
			2H), 3.12 – 3.24 (m, 4H), 3.64
			(s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.99 (t, $J =$
ļ. ,	ه ځو د		6.2 Hz, 2H), 4.30 (quint, $J = 5.8$
			Hz, 1H), 6.63 – 6.91 (m, 7H),
			6.99 – 7.22 (m, 3H), 7.94 (d, J
. :			= 8.8 Hz, 2H).
. 196	Ŷ	98.2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ
(aus (2-			= 1.16 - 1.79 (m, 7H), 1.85 -
Methyl-			2.06 (m, 6H), 2.29 (t, $J = 7.4$
phenyl)-			Hz, 2H), 7.30 (s, 3H), 2.48
piperazin)			2.80 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.85
			(s, 3H), 3.95 - 4.04 (m, 2H),
·			4.31 (quint, $J = 5.7$ Hz, 1H),
	on the part of the original original	. e 5 1 .	6.81 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.80 –
	a that is the	:A. *	6.88 (m, 2H), 6.93 - 7.08 (m,
			3H), 7.12 - 7.20 (m, 3H), 7.93
			(d, J = 8.9 Hz, 2H).

Bsp.	Struktur	Aus- beute (%)	H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
197 (aus (4- Fluor-		69.8	H NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 1.23 - 2.05 (m, 10H), 2.30 (t,
phenyl)- piperazin)			J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 - 2.79 (m, 8H), 3.03 - 3.16 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.99 (t, J=
			6.2 Hz, 2H), 4.30 (quint, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.71 - 7.22 (m, 10H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).
198 (aus Phenyl-		77.1	H NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 1.23 - 1.80 (m, 6H), 1.84 -
piperazin)			2.09 (m, 4H), 2.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.46 - 2.79 (m, 8H), 3.10 - 3.26 (m, 4H), 3.64 (s,
(a) (20) (c) (d) (d) (d) (d) (d) (d) (d) (d) (d) (d		.	3H), 3.86 (s, 3H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.30 (quint, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.72 – 7.33 (m, 11H),
JA 40 A	EQ. (45)	I	7.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H).

Die entsprechenden Carbonsäurederivate sind aus den Verbindungen 186 bis 198 analog der bei Bsp. 109 beschriebenen Vorgehensweise erhältlich:

Bsp.	Struktur	Aus-	H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
		beute (%)	
199	8	96.3	'H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ =
(aus 189)	МО МОТОТИТЕЛЬНИКИ ОН		1.04 - 2.05 (m, 18H), 2.16 (t, J =
			6.8 Hz, 2H), 2.21 – 2.39 (m, 2H),
1	ОН		2.45 - 2.58 (m, 1H), 2.67 - 2.88
	°		(m, 2H), 2.88 – 2.98 (m, 1H), 4.97
			(s, 2H), 6.85 – 6.93 (m, 2H), 7.08
			-7.36 (m, 6H), 7.91 (d, $J=8.5$
	,		Hz, 2H), 8.19 (d, J= 8.3 Hz, 2H).
200		99.6	dr = 57 : 43
(aus 188)	OH OH	. :	H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 8
	0 0 0	į	= 1.09 - 1.51 (m, 12H), 1.53 -
	M M		1.82 (m, 6H), 1.91 – 2.02 (m, 2H),
			2.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.30 –
			2.44 (m, 2H), 2.52 – 2.61 (m, 1H),
		-	2.65 - 2.79 (m, 1H), 4.95 (s, 2H,
			dia-1), 5.03 (s, 2H, dia-2), 6.73 –
·			7.47 (m, 10 H), 7.88 – 7.98 (m,
	:		2Н).
201	A P	90.7	LC/MS: R _f = 5.50 min, 561 (M+H)
(aus 187)	A CONTRACTOR OF THE CONTRACTOR		
	L C C		
ing and the second seco			
	<u> </u>		
202	94	57.70	LC/MS: R _f = 2.86 min, 484 (M+H)
(aus 192)			
	S OH		
<u> </u>	.\		

Bsp.	Struktur	Aus-	H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
		beute	
203	 	(%)	LC/MS: R _f = 2.88 min, 497 (M+H)
(aus 193)	OH OH	25.0	100 MIS. R/- 2.88 min, 49/ (M+H)
(-13.73)			
·	OH		
:.		· · · ·	
204	Он	99.5	LC/MS: R _f = 2.84 min, 500 (M+H)
(aus 194)	'\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		, (13,
			. •
	C C C C C C C C C C C C C C C C C C C		
A 15 W 1	Ö		
	6		,
205		64.5	LC/MS: R _r = 3.17 min, 589 (M+H)
(aus 195)	1 1	•	- ¥- 1
4. 1	OH		·
		j	
206	ОН	37.7	LC/MS: R _f = 3.18 min, 589 (M+H)
(aus 196)			20110. Iq - 3.16 IIIII, 369 (MTA)
Section 1		j	·
	OH COH	l	:
	-	ļ	e sees of the second
	\mathred{y}		
1		.	•
207		200	
ŀ		80.9 JL	C/MS: R _f = 3.10 min, 593 (M+H)
(aus 197)		1	
	J OH		
] [
	<u> </u>		
[\		
į	Į.	- 1	1

	` <u>`</u>		live pro con a constant
Bsp.	Struktur	Aus- beute	H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
		(%)	
208	ОН		LC/MS: $R_f = 3.07 \text{ min}, 575 \text{ (M+H)}$
(aus 198)]	
) OH		
			-
İ	ľ		
	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \		
		· ·	
209	Он	47.8	LC/MS: R _f = 4.45 min, 491 (M+)
(aus 190)			·
,		-	- 1
	HO		en en en en en en en en en en en en en e
	Br		
210	<u>о</u> н	75.4	LC/MS: R _f = 3.46 min, 633 (M+H)
(aus 191)			
(aus 171)		I see a se	. # 1985 . pt -
	OH	•	
*** ***		125	Maria Data Para Para Para Para Para Para Para P
Janes and tal		418. jest	, ₂ i ·
			of the first terms of the first
211	M PM	24.1	LC/MS: R _f = 2.88 min, 532 (M+H)
(aus 190 und (1H-Imida-			·
zolo[3,4-b]-			
pyridin			
analog Bsp. 97	, N		
und anschließend			
analog Bsp. 109)			
212		58.5	LC/MS: $R_f = 5.72 \text{ min, } 544 \text{ (M+H)}$
(aus 186)		l	
	%	Í	
		ľ	
	но	ĺ	
			Ì
		ļ	
	но	1	

213: 8-(2-(4-Cyclohexyl)benzyloxy)-phenyl-6-(4-carbxybutyl)-octansäure

Diese Verbindung wurde analog zur Vorgehensweise bei Beispiel 47 aus dem Phenol aus Bsp. XVIII, 4-Cyclohexylbenzylchlorid und Kaliumcarbonat hergestellt.

Ausbeute: 71,3 %

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.11 – 1.54 (m, 22H), 1.63 – 1.84 (m, 5H), 2.14 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.37 – 2.61 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.79 – 6.92 (m, 1H), 6.97 – 7.05 (m, 1H), 7.07 – 7.17 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 11.91 (bs, 2H).

10

5

5

25

Patentansprüche

 Verwendung von Verbindungen, welche auch in der Lage sind, die lösliche Guanylateyelase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Angina pectoris, Ischämien und Herzinsuffizienz.

(49th 1)

- Verwendung von Verbindungen, welche auch in der Lage sind, die lösliche
 Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu
 stimulieren, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von
 Arteriosklerose, Hypertonie, thromboembolischen Erkrankungen, venösen Erkrankungen und fibrotischen Erkrankungen wie insbesondere Leberfibrose.
- 15 to the second of the second

the construction of an approximation of the conjugate at

- 20 B Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet.
 - on a Veneral fehit, O, NR⁴ NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder

, pale teach

fehlt, O, NR NR CONR, NR CO, NR SO₂, COO, CONR oder S(O)₀ bedeutet,

worin

R⁴

unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o ... 0, 1 oder 2 bedeutet, species and see a see

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, OCO, S-CO-, CONR⁵ oder NR⁵SO₂ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können, oder CONR⁵ bedeutet.

Commence of the second

Committee of the Committee of

Light of Control Light Control

worin worin

R⁵

election of a personal

25

10

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

State of the Contract

30

P 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR⁶R⁷, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

10

5

ges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, COR⁸, CN, SR⁸, NO₂, NR¹⁰R¹¹,

NR⁹COR¹², NR⁹CONR⁹R¹² oder CONR¹³R¹⁴ substituiert sein kön-

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradketti-

15

THE SALE SWORM AS A PROPERTY OF A SHARE SH

 R^8

and the first of the state of the

ga wardin e i di

to be a new participant was to a girling

20

25

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet.

30

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes 10

Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder	Cycloal
kyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,	

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

 R^{10} , R^{11} , R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoff-15 atomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁵ bedeuten,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2, NHCOR9, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlen-20 stoffatomen substituiert sein kann,

The British British Committee of the State o oder zwei Substituenten, aus R¹⁰ und R¹¹ oder R¹³ und R¹⁴ miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

. The first open that bound a clim Promotory to say woring a sure of the woring and a sure of the entry of the

The state of the s

R¹⁵ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5

R¹²

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstöffatomen substituiert sein können;

10

15

20

25

30

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Köhlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

end of the first

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁹, CONR⁹, SO₂NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes oder verzweigtes Ocean verzweigtes Oc

海. 人民

radkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl oder Aralkyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁸, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸, CONR¹⁷R¹⁸oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

5

worin

R16

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

R17, R18

15

unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein-oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

are to relay ?

20

worin

医髂骨切迹 医动脉 医动物 医电影 医电影

وقائلها لأقيلها الداكاتها والدار الأكابات المخاطأ المارا

25

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu

4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10

Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂,
NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder

Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

unid

5

 $R^{1!}$

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reilie S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substitutert sein können;

15

10

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

20

25

R³ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit

the feel arms with the

Appellation of the complete of the state of

jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, OH, CN, NO₂ oder NR²¹R²² bedeutet,

30

worin

R²¹ und R²² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen,
Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl
mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5

geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, die eine Gruppe aus O, S(O)_q, NR²³, CO oder CONR²³ enthalten können, oder O oder S bedeutet,

10

worin

W

q 0, 1 oder 2 bedeutet,

15

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO₂ bedeutet,

TRUMBER, 18 DO LONG TO SE

A fehlt, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

25

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Halogenalkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR²⁴R²⁵ substituiert sein können,

30

worin

R24 und R25

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carbonylalkyl oder Sulfonylalkyl bedeuten,

CN, Tetrazolyl, COOR²⁶ oder CONR²⁷R²⁸ bedeutet.

10

5

worin

R²⁶

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;

angland menghappa

 R^{27} und R^{28}

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R²⁹ bedeuten,

20

oder R²⁷ und R²⁸ zusammen ein fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten kann.

Control of the season

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl

mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10

15

geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, das eine Gruppe aus O, S(O), NR³⁰, CO oder CONR³¹, oder einen dreibis achtgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O), NR³² und/oder O sowie gegebenenfalls einem oder mehreren Substituenten enthalten kann.

worin

 R^{30}

20

0, 1 oder 2 bedeutet,

ikan ing Pangharan ang Pangharan San

25

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Arylalkyl mit 7 bis 15 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R³¹ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR³³R³⁴ bedeutet.

unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R¹² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R1 CN, Tetrazolyl, COOR oder CONR 36 R 37 bedeutet,

Department of graphs of the state of the sta

主任(40) 医海绵病 医支孔的 医二氏性神经炎 电影解析 医阴神经炎 经

15 The second of the second of the second of the second of

The state of the state of the work of the state of the st

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;

R³⁶ und R³⁷

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R³⁸ bedeuten.

25

... worin

30

R³⁸ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl

10

15

20 -

mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeu-

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO2, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

mit der Maßgabe, dass Y nicht Phenyl oder ausschließlich mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF3, OCF3 oder CN, substituiertes Phenyl sein kann, wenn gleichzeitig B Phenyl ist, V fehlt oder O bedeutet, Q geradkettiges Alkylen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet und gegebenenfalls über ein Sauerstoffatom mit Y verknüpst ist, W eine Alkylengruppe oder eine Alkendiylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, U eine Alkylengruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, S, SO oder SO2 ist, A Phenyl ist aund X geradkettiges Alkylen mit 1 bis 11 Kohlenstoffatomen ist und gegebenenfalls direkt über O, S, SO oder SO2 an das die Gruppen W und U tragende Kohlenstoffatom gebunden ist;

sowie deren Stereoisomere und Salze.

4. Verbindungen nach Anspruch 3,

199

that and the lightly properties and other rest officer

sin sel lasti asei noun zon mack o worin

S 3 3 1 1

В Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

THE PARTY THE RES

30 und die anderen Substituenten wie in Anspruch 3 definiert sind.

5. Verbindungen nach Anspruch 3,

worin

B einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

und die anderen Substituenten wie in Anspruch 3 definiert sind.

Compared to the state of the st

12.

10 6. Verbindungen nach Anspruch 4,

worin

r 0 oder 1 bedeutet,

3.1. 1. 2015年 19.1. 中山 李元年 8 元。

15

5

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)₀ bedeutet,

CONTRACT TO THE SERVER OF THE THEORY

worin

20

25

R⁴ unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

21

0, 1 oder 2 bedeutet,

and the second second

Q

fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, OCO, S-CO-, CONR⁵ oder NR⁵SO₂ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können, oder CONR⁵ bedeutet,

10

5

worin

RŚ

15

11 1 24 1.

Y

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

20

Wasserstoff, NR⁶R⁷, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

25

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl,
geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Koh-

lenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, COR8, CN, SR8, NO2, NR10R11, NR9COR12, NR9CONR9R12 oder CONR13R14 substituiert sein kön-

5

10 . .

15

worin

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S. N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

 R^8 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

Company provided the property of the

1. 自然 医囊胚 网络海绵环螺旋

R⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

 $25_{\rm conf}$ and $_{\rm conf}$, which is the property of the configuration of ${\mathbb R}^{n_{\rm conf}}$ R¹⁰, R¹¹, R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18

30 · · · · · · ·

Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁵ bedeuten,

5

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10

oder zwei Substituenten aus R¹⁰ und R¹¹ oder R¹³ und R¹⁴ miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

worin

or have a larger of

15

R¹⁵ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann.

25

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl,

Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

10

15

5

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁹, CONR⁹, SO₂NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, Halogen, SR⁸, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸, CONR¹⁷R¹⁸oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

20

woring the same of

the probability of the first of

والكاسلان فالأنام والمرابي ويجار والمناز والماء والماء ويتوهم والمستهدد

Land Barry Brand Corp. Com. H. Barry

25·

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

21

R¹⁷, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen,
Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6

bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2, NHCOR9, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

worin

10

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2, NHCOR9, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyi oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

125 Tage 1825 1. . . .

The state of the s

and the second of the state of the

20 und

en in the property of the second

The Control of the Co

The graduation of the control of

to the wall begin and they meet the

START IN COLUMN THE START OF A

and aboff A " har it Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen,

Hydroxy, CN, NO2, NH2, NHCOR9, Alkyl, Alkoxy,

:·· `. · ·

Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

10 R³ Wasserstoff, OH, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine Gruppe aus O oder NR²³ enthalten können,

هم الأرفياء المثان العشائر أن يداعرك عماد عود ما الأسمطيات إلى والإسرام بليك الربيبي وعداء المات

and Alexander's worin's report and Marchester and Constitution of

i visioni aligni e ile i visiona ensempo propieta il il il visiona di la conserva di conserva di conserva di c

20

5 .

- R²³ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 25 geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO2 bedeutet,

2 11 30 14 12 William

A fehlt, Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N
und/oder O bedeutet,

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

5

R² COOR²⁶ oder CN bedeutet,

worin

10

Wasse

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;

X

geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine Gruppe aus O, S(O)_r, NR³⁰, oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O)_r, NR³² und/oder O enthalten können,

20

worin

0, 1 oder 2 bedeutet.

25

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Arylalkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, R¹ CN oder COOR³⁵ bedeutet,

worin

5

10

15

20

R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet;

mit der Maßgabe, dass Y nicht Phenyl oder ausschließlich mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF₃, OCF₃ oder CN, substituiertes Phenyl sein kann, wenn gleichzeitig B Phenyl ist, V fehlt oder O bedeutet, Q geradkettiges Alkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und gegebenenfalls über ein Sauerstoffatom mit Y verknüpft ist, W eine Alkylengruppe oder eine Alkendiylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, U eine Alkylengruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, S, SO oder SO₂ ist, A Phenyl ist und X geradkettiges Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und gegebenenfalls direkt über O, S, SO oder SO₂ an das die Gruppen W und U tragende Kohlenstoffatom gebunden ist;

7. Verbindungen nach Anspruch 4,

worin

- B Phenyl oder Naphthyl bedeutet
- r 0 oder 1 bedeutet.
- 30 V fehlt oder O, NR⁴ oder S(O)_n bedeutet

worin

R⁴ Wasserstoff bedeutet.

5 n 0 bedeutet.

fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CONR⁵, S-CO- oder OCO enthalten können, und ein- oder zweifach durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, oder CONR⁵ bedeutet,

worin

James Anna Albania Berrat

15

10

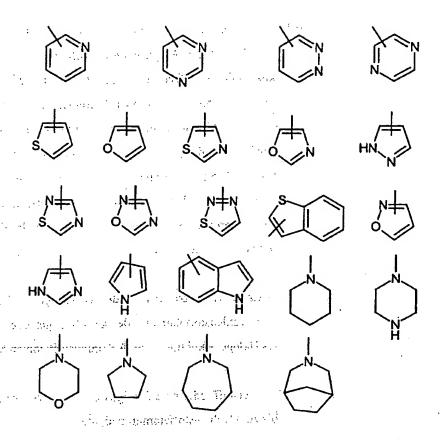
R⁵ Wasserstoff bedeutet,

and the state of the property of the state o

what have the dealer as a second of gradule

20

Wasserstoff, NR⁶R⁷, Phenyl, Napthyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



bedeutet,

and the latter adjourned that will wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO2, COR8, SR8, NR10R11, NR9COR12 oder CONR¹³R¹⁴ substituiert sein können,

15

R8

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

10

5

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

20

R¹⁰, R¹¹, R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

25

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br,
Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, sButyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,

30

oder zwei Substituenten aus R¹⁰ und R¹¹ oder R¹³ und R¹⁴ miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

31

5

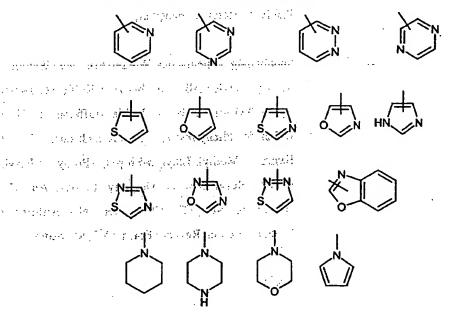
10

R¹² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

g + (a + b) + g + (a + b) + (a + b

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl
oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

Court Continues on the section that of

15

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, CONR⁹, SO₂NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thi-

oalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸ oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

worin

10

5 .

R16

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet.

R¹⁷, R¹⁸

unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Accetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann, oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten,

20

15

worin

25

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

und

30

Ris

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br. Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO2, CF3, OCF3 oder CN substituiert sein können:

10

5

Amende German, 1986. und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können, रामाल में इसेंगे हुईह इस्टार्ट का दों . रिकार अपना स्वया

1. 1642 - 3715 Common State

เหมวาสตร์มีสห

15

 \mathbb{R}^3 Wasserstoff, OH, F, Cl, Br, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

CH₂CH₂, CH=CH, CH₂O, OCH₂, CH₂OCH₂, CH₂NH, NHCH₂ oder CH2NHCH2 bedeutet,

25

Augilla,

- U geradkettiges Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO2 bedeutet,
- Α fehlt oder Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gege-30 benenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-

i afa t saa tywaa i

Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

R² COOR²⁶ oder CN bedeutet,

5

worin

R²⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet:

10

15

X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das eine Gruppe aus O, S(O)r, NR³⁰, oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O)r, NR³² und/oder O enthalten kann,

woring words to the state of th

20

r 0, 1 oder 2 bedeutet,

marry a take assumptions of the Paris, the Walk

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6

Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

25

R³² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

30 R¹ CN oder COOR³⁵ bedeutet.

worin

'n35

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet;

5

10

15

mit der Maßgabe, dass Y nicht Phenyl oder ausschließlich mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF₃, oder OCF₃, substituiertes Phenyl sein kann, wenn gleichzeitig V fehlt oder O bedeutet, Q geradkettiges Alkylen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet und gegebenenfalls über ein Sauerstoffatom mit Y verknüpft ist, W eine Ethylengruppe oder eine Ethandiylgruppe ist, U eine Alkylengruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, S, SO oder SO₂ ist, A Phenyl ist und X geradkettiges Alkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und gegebenenfalls direkt über O, S, SO oder SO₂ an das die Gruppen W und U tragende Kohlenstoffatom gebunden ist;

8. Verbindungen nach Anspruch 4,

20 worin

- B Phenyl oder Naphthyl bedeutet
- r 0 oder 1 bedeutet,

25

V fehlt oder O, NR⁴ oder S(O)_n bedeutet

worin

30

R⁴ Wasserstoff bedeutet,

5

15

n 0 bedeutet,

fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CONR⁵, S-CO- oder OCO enthalten können, und ein- oder zweifach durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, oder CONR⁵ bedeutet,

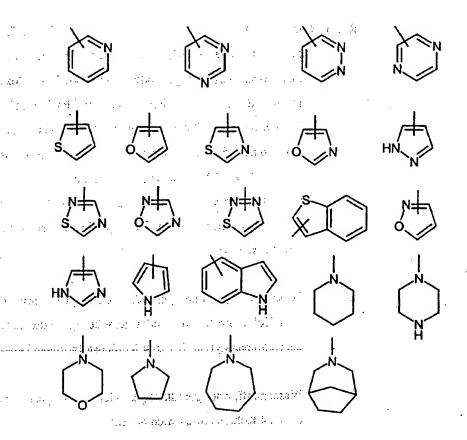
10 worin

Q

R⁵ Wasserstoff bedeutet

0 oder 1 bedeutet,

Wasserstoff, NR⁶R⁷, Phenyl, Napthyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



bedeutet,

4

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, COR⁸, SR⁸, NR¹⁰R¹¹, NR⁹COR¹² oder CONR¹³R¹⁴ substituiert sein können,

10

worin

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkony oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

10

5

R⁸ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

R⁹ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R¹⁰, R¹¹, R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

25

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br,
Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, sButyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,

30

oder zwei Substituenten aus R¹⁰ und R¹¹ oder R¹³ und R¹⁴ miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

April Grand Commence of the Commence

D !2

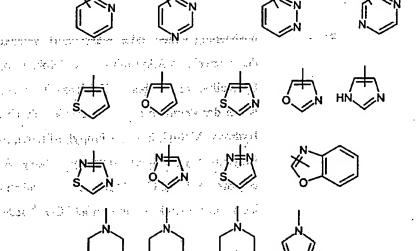
Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

5

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

10

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

1、1、1、11.11.11、1.19.11、1.19.11、1.19.11、1.19.11、1.19.11、1.19.11、1.19.11、1.19.11、1.19.11

15

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, CONR⁹, SO₂NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thi-

oalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸ oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

worin

10

5 .

R¹⁶

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

R¹⁷, R¹⁸

unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann, oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten.

20

worin

25

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

und

30

R¹⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder ver-

zweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO2, CF3, OCF3 oder CN substituiert sein können;

10

5

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

AND REPORT OF BUILDING BOOK OF STREET

15

Wasserstoff, OH, F, Cl, Br, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

CH2CH2, CH=CH, CH2O, OCH2, CH2OCH2, CH2NH, NHCH2 oder CH₂NHCH₂ bedeutet,

g 2000 see Egyptell on a mexical more con-

gradients and the factors of attention 100 for

was because the property of the contract of the

25

geradkettiges Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO

fehlt oder Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gege-30 benenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, nButyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

R² COOH bedeutet.

 \mathbf{X}^{-}

5

geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das eine Gruppe aus O, S(O), NR³⁰, oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O), NR³² und/oder O enthalten kann,

worin

15 3. 3. 9. 9.

10

0, 1 oder 2 bedeutet,

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

1000年10日 - 1200年11日 - 1200日 - 1200日 - 1200日 - 1200日 - 1200日 - 1200日 - 1200日 - 1200日 - 1200日 - 1200日 - 1200日 - 1

Jan Branch Branch Branch

20 (44) Sign (44) From Chip

30

R³² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

25 R¹ COOH bedeutet,

mit der Maßgabe, dass Y nicht Phenyl oder ausschließlich mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF₃, oder OCF₃, substituiertes Phenyl sein kann, wenn gleichzeitig V fehlt oder O bedeutet, Q geradkettiges Alkylen mit

化三溴香油 人名西西 经分分的证据

5

1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet und gegebenenfalls über ein Sauerstoffatom mit Y verknüpst ist, W eine Ethylengruppe oder eine Ethandiylgruppe ist, U eine Alkylengruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, S, SO oder SO₂ ist, A Phenyl ist und X geradkettiges Alkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und gegebenenfalls direkt über O, S, SO oder SO₂ an das die Gruppen W und U tragende Kohlenstoffatom gebunden ist;

9. Verbindungen nach Anspruch 5,

THE STATE OF STATE

10 r 0 oder 1 bedeutet,

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O), bedeutet,

R⁴ unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann.

25

30

20

0, 1 oder 2 bedeutet,

Control of the second of the control of the second of the

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, OCO, S-CO-, CONR⁵ oder NR⁵SO₂

(2) 14.1 (1) 276 277

enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können, oder CONR⁵ bedeutet,

Y

5

10

15

20

25

R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Wasserstoff, NR⁶R⁷, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, COR⁸, CN, SR⁸, NO₂, NR¹⁰R¹¹, NR⁹COR¹², NR⁹CONR⁹R¹² oder CONR¹³R¹⁴ substituiert sein können

worin

and the second of the second of the second

R⁸

Some of the control of the control of the

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

10

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 The second of the appropriate the second of the

25

R¹⁰, R¹¹, R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstöffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Köhlenstoffalomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, Nound/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁵ bedeuten,

30 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2, NHCOR9, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

oder zwei Substituenten, aus R¹⁰ und R¹¹ oder R¹³ und R¹⁴ miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

worin

BOOK A AT IND THE HELPERINE S

र्वाच्या प्राचीकृत त्राह्म । विकास स्वत्राह्म स्वत्राह्म हो स्व

R¹²

 R^{15} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO2, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatornen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2, NHCOR9, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

> und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten He-

10

5

15

20

30

terocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁹, CONR⁹,

5

SO2NR9, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder

> geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, Halogen, SR8, CN, NO2, NR17R18,

CONR¹⁷R¹⁸oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können.

15

The Color of the C

The second of the supplemental programmes and supplemental and the second of the secon

20 R¹⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet.

with the transfer of the contract the contract of the contract of

and the second of R17, R18 to command with a command of wasserstoff, geradkettiges o-25 grand and distance difference weightes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen. Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2. NHCOR9, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Haloge-

encountry of the control of the cont

analkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

worin

5 years and the second secondary

 R^{20}

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2, NHCOR9, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15 Commence of the second of t

and pund on the state of the state of the

R19

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, 25 welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen,

20

Hydroxy, CN, NO2, NH2, NHCOR9, Alkyl, Alkoxy,

Date of the Carlotte Series

Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlen-

stoffatomen substituiert sein können;

30

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aroand the second second

an asiri dan pergama biranjir da

matischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

5

R³ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine Gruppe aus O oder NR²³ enthalten können,

worin and the state of the stat

15

R²³ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO₂ bedeutet,

fehlt, Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

25

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

30

R² COOR²⁶ oder CN bedeutet,

worin

 R^{26}

. **X**

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;

5

10 ..

geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine Gruppe aus O, S(O)_r, NR³⁰, oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O)_r, NR³² und/oder O enthalten können,

14

worin

r 0, 1 oder 2 bedeutet, 3, 2, 2, 2, 2

4th Buch

20

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Arylalkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R¹ CN oder COOR³⁵ bedeutet,

worin

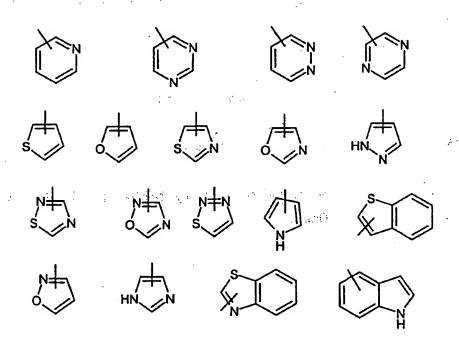
R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

10. Verbindungen nach Anspruch 5,

5

worin

B einen Heterocyclus aus der Reihe



10

bedeutet

r 0 oder 1 bedeutet,

15

V fehlt oder O, NR⁴ oder S(O)_n bedeutet

worin

R⁴ Wasserstoff bedeutet,

n 0 bedeutet,

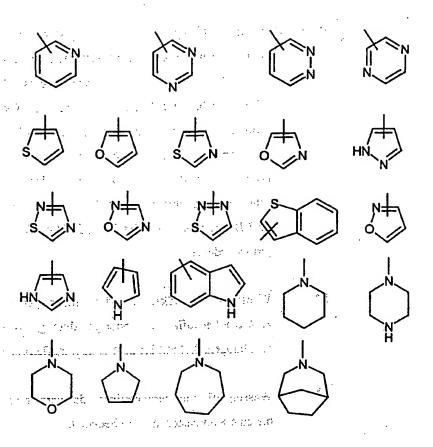
fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CONR⁵, S-CO- oder OCO enthalten können, und ein- oder zweifach durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, oder CONR⁵ bedeutet,

worin

R⁵ Wasserstoff bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

Wasserstoff, NR⁶R⁷, Phenyl, Napthyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



bedeutet na spenia i Kalasana a masandara (18. and 18. 18. a

With the first type of the production of the event. wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, COR⁸, SR⁸, NR¹⁰R¹¹, NR⁹COR¹² oder CONR¹³R¹⁴ substituiert sein können,

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

10

5

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

R9 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R¹⁰, R¹¹, R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten, Mario Sugar B. J.

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s-25 Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO2, CF3, OCF3 oder CN substituiert sein kann,

30

oder zwei Substituenten aus R10 und R11 oder R13 und R14 miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann.

5

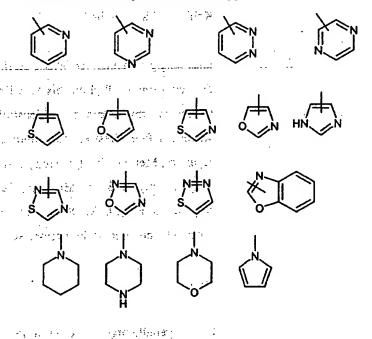
Symplectic Control Control

Commence of the commence of

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, CONR⁹, SO₂NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen oder verzweigtem Alkylen oxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem oder verzweigtem oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem oxyalkyloxy, geradkettigem o

der verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thi-

20

15

... ·

oalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, F, Cl, Br, I, CN, NO2, NR¹⁷R¹⁸ oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

worin

10

5

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R17, R18

unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO2, CF3, OCF3 oder CN substituiert sein kann, oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten,

20

15

worin

25

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

The State of the State of the Landing

and the second of the second of

30 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder ver-

Line at the con-

zweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

10

5

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

. C. Castlett

医多连连结 医三磺酰 医二烷二甲基乙基

15

R³ Wasserstoff, F, Cl, Br, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

W CH₂CH₂, CH=CH, CH₂O, OCH₂, CH₂OCH₂, CH₂NH, NHCH₂ oder CH₂NHCH₂ bedeutet,

- U geradkettiges Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO₂ bedeutet,
- A fehlt oder Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-

Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

R² COOR²⁶ oder CN bedeutet,

worin

R²⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet;

10

X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das eine Gruppe aus O, S(O), NR³⁰, oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O), NR³² und/oder O enthalten kann,

of the second and the second and the second of the second

20 control of special section to the control of section of the sec

0, 1 oder 2 bedeutet,

the physical control of the state of the sta

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

25

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

30 R¹ CN oder COOR³⁵ bedeutet,

5

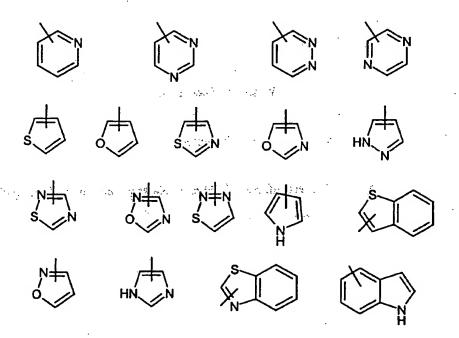
worin

R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

11. Verbindungen nach Anspruch 5,

worin

10 B einen Heterocyclus aus der Reihe



bedeutet

- r 0 oder 1 bedeutet,
- V fehlt oder O, NR4 oder S(O)_n bedeutet

10

worin

R⁴ Wasserstoff bedeutet,

5 n 0 bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CONR⁵, S-CO- oder OCO enthalten können, und ein- oder zweifach durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, oder CONR⁵ bedeutet,

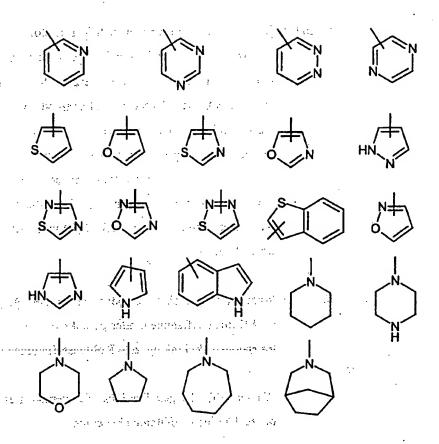
worin

15 R⁵ Wasserstoff bedeutet,

P 0 oder 1 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR⁶R⁷, Phenyl, Napthyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

÷ !



bedeutet. Comment former begreinsbesche in Albeite in Berlieb in St.

THE AN OWN MEDICAL TO THE

4

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, COR⁸, SR⁸, NR¹⁰R¹¹, NR⁹COR¹² oder CONR¹³R¹⁴ substituiert sein können,

10

worin

R8

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

10

5

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

R⁹ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R¹⁰, R¹¹, R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

25

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br,
Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, sButyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,

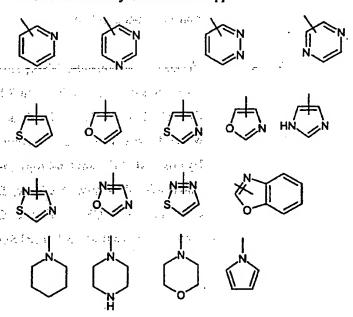
30

oder zwei Substituenten aus R¹⁰ und R¹¹ oder R¹³ und R¹⁴ miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

R¹² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

15

10

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, CONR⁹, SO₂NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Thi-

20

€:

oalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸ oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

worin

R16

5

10

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet.

R¹⁷, R¹⁸

unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann, oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten.

20

15

worin

25

30

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

und

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

10

5

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

The manager profession of the

15

R³ Wasserstoff, F, Cl. Br, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

W CH₂CH₂, CH=CH, CH₂O, OCH₂, CH₂OCH₂, CH₂NH, NHCH₂ oder CH₂NHCH₂ bedeutet,

25

- U geradkettiges Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO₂ bedeutet,
- A fehlt oder Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gege-30 benenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-

Medicard Caracher Englishmenter contribution

Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF3, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

R² COOH bedeutet.

5

geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffato-X men bedeutet, das eine Gruppe aus O, S(O), NR30, oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O), NR³² und/oder O enthalten kann.

worin

10

0, 1 oder 2 bedeutet,

1.46

 $m R^{30}$ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet, **20** (4) (2) (4) (5) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4)

 R^{32} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

25 R^1 COOH bedeutet. 12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I)

5 umfassend

[A] die Umsetzung von Aldehyden der allgemeinen Formel (II)

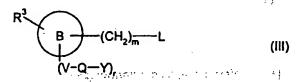
10

worin

R¹, R², A, U und X
die vorstehend angegebene Bedeutung haben, mit der Maßgabe, dass R¹ und R² nicht

für freie Carbonsäuregruppen stehen dürfen,

mit Phosphorverbindungen der allgemeinen Formel (III)



20

worin

R³, B, V, Q, Y und r die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

- 305 -

m

eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, und

L

für einen Rest der Formel

5

10

steht, worin

R³⁹ und R⁴⁰ unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, und

Z

ein Halogenidanion oder Tosylatanion bedeutet,

1:

in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart einer Base,

und gegebenenfalls die anschließende teilweise oder vollständige Hydrolyse der Reste R¹ und R² zu freien Carbonsäuregruppen;

20

oder

[B] Verbindungen der Formel (IV),

$$R^3$$
 W
 V^2
 W
 $A-R^2$
 W
 W
 $A-R^2$

worin

Va., Figure of the O oder S steht

5

R¹, R², R³, U, W,A, X die vorstehend angegebene Bedeutung haben

mit Verbindungen der Formel (V)

10

E (V)

umsetzt,

worin

.15

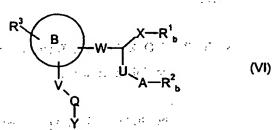
20

- Q, Y die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,
- E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[C] Verbindungen der Formel (VI),

25



worin

R³, V, Q, Y, W, U, A, B die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

R¹_b und R²_b jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei
Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest
mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

10

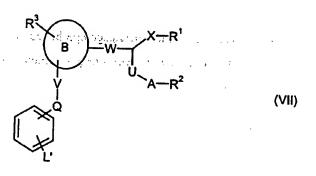
5

mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.

oder

15

[D] Verbindungen der Formel (VII)



20

worin

R¹, R², R³, V, Q, X, W, U, A, B die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

25

L' für Br, I oder die Gruppe CF₃SO₂-O steht,

- 308 -

mit Verbindungen der Formel (VIII)

M-Z' 1907 100 40

(VIII)

5

worin

M

für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylrest oder Cycloalkylrest oder für einen Arylalkyl-, einen Arylalkenyl- oder einen Arylalkinylrest steht,

10

Z' für die Gruppierungen -B(OH)2, -CH=CH, -CH=CH2 oder on the second of the second of the Sn(nBu)3 steht of the

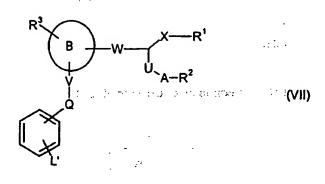
15 in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umsetzt;

oder

20 The Charle Maintained by Annua.

[E] Verbindungen der Formel (VII)

المرابق المنظمين المنظم المنطوع المنطوع المنطوع المنطوع المنطوع المنطوع المنطوع المنطوع المنطوع المنطوع المنطوع



25

worin

R¹, R², R³, V, Q, X, W, U, A, B die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

L' für Br, I oder die Gruppe CF3SO2-O steht,

5

mit Verbindungen der Formel (IX)

NHR*Rb

(IX)

10

worin

R^a und R^b, unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bilden können.

20

in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umsetzt;

oder

25

[F] Verbindungen der Formel (IV),

- 310 -

worin'

Va

für O oder S steht

5

R¹, R², R³, U, W,A, X die vorstehend angegebene Bedeutung haben

mit Verbindungen der Formel (X)

10

umsetzt,

worin

worin

15

Q' die gleichen Bedeutung wie Q gemäß Anspruch 1 hat oder Phenyl bedeutet,

20

jeweils unabhängig voneinander entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist oder ein eine derartige Gruppe enthaltender Rest ist;

und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XI)

rank ji ni mbaleta ili lila 7 dis 1

$$R^3$$
 W
 $A-R^2$
 (XI)

25

(C) 2002 Copyright Derwent Information Ltd.

. - 311 -

R¹, R², R³, A, U, V, W, X und E' die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

Q'

die gleiche Bedeutung wie Q gemäß Anspruch 1 hat oder für 1,4-CH2-Ph-CH2- steht,

mit Aminen der Formel (XII)

NHR*Rb (XII)

10

5

umsetzt;

worin

15

Ra und Rb unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bilden könthe state of the s

oder

25 [G] Verbindungen der Formel (XIII)

(XIII)

worin

• 3

- 312 -

R¹, R², A, U, X die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

5 mit Verbindungen der Formel (XIV)

$$R^3$$
 B
 $(CH_2)_m$
 E^m
 (XIV)

worin

10

R³, V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

m

eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, und

Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

umsetzt;

20

oder

[H] Verbindungen der Formel (XV)

$$E^{u}$$
 $X-R^{1}$
 $A-R^{2}$
 (XV)

worin

E***

R¹, R², A, U, X die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

·

entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine

gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

mit Verbindungen der Formel (XVI)

10

5

 R^3 B $(CH_2)_m$ OH (XVI)

in Laworin County from the p

15 Let Line and R³, V, Q, Y, r und Borne Lordie vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, in Albert CA With the Land Control of the Carter and Carter an

umsetzt:

20

oder

[I] Verbindungen der Formel (XVII)

 $H \xrightarrow{Q} X - R^{1}$ (XVII)

. .

worin

R¹, R², A, U, X die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

mit Verbindungen der Formel (XVIII)

rankengga ta nikan bilan ing Refer ti kaling

and the analysis of the property specifies a case of weeks of the first size of the analysis of the second

$$R^3$$
 B
 $(CH_2)_m$
 NH_2
 $(XVIII)$
 $(V-Q-Y)_r$

10

5

worin

R³, V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

15

20

m

actual of Cont O car like Some & Same

eine ganze Zahl von 0 bis 5 bedeutet,

zunächst zu einer Schiffschen Base umsetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels umsetzt;

oder

[J] Verbindungen der Formel (XIX)

25

$$H_2N$$
 $X-R^1$
 $A-R^2$
(XIX)

TO MARKET HOUSE BY A CO. C.

- 315 -

worin

 R^1 , R^2 , A, U, X die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

5

mit Verbindungen der Formel (XX)

10

worin

R³, V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen hawhite the surgice was true a liben, at the

15

m

eine ganze Zahl von 0 bis 5 bedeutet, the Aller Straw Sales of Sales

zunächst zu einer Schiffschen Base umsetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylictung in Gegenwart eines Reduktionsmittels umsetzt,

20

oder

[K] Aldehyde der Formel (XXI)

Company of the Control of the Contro

worin

R³, V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

mit Phosphorverbindungen der Formel (XXII)

$$(EtO)_2 \underset{O}{P} \xrightarrow{X-R^1} (XXII)$$

10 wori

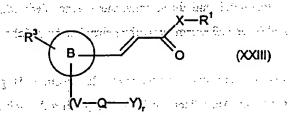
X und R¹ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

zu Verbindungen der Formel (XXIII)

15

25 ...

5



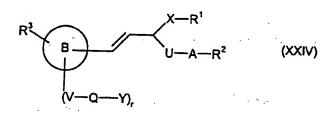
worin

20 R³, V, Q, Y, r, B, X und R¹ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

was a server of the first property on the service of the server of the

umgesetzt und anschließend durch aufeinanderfolgende Reduktion der Alkengruppe und der Carbonylgruppe und anschließende Substitution der durch
Reduktion der Carbonylgruppe erzeugten Hydroxygruppe beziehungsweise
des durch Umsetzung mit Halogenierungsmitteln aus der Hydroxygruppe er-

zeugten Halogenrestes mit Alkoholen, primären Aminen oder Thiolen sowie gegebenenfalls anschließende Oxidation zu den entsprechenden Sulfoxid- oder Sulfonverbindungen in Verbindungen der Formel (XXIV) überführt,



5

worin

R³, V, Q, Y, r, B, X, U, R² und R¹ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

10

U

für O, NH oder S steht.

13. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche .

- 14. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- 20 15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris, Ischämien und Herzinsuffizienz.
- 16. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertonie, thromboembolischen Erkrankungen, Arteriosklerose und venösen Erkrankungen.

- 17. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von fibrotischen Erkrankungen.
- Verwendung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die fibrotische Erkrankung Leberfibrose ist.

INTERNATIONAL SEARCH RE	PORT		Inter inal	Application No	
	new/en				
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C69/94 C07C69/76 C0 C07C65/24 C07C69/92 C0 C07C317/46 C07C229/52 C0	J/ L/ L/ L/ J/ J/ J/ J/ J/ J/ J/ J/ J/ J/ J/ J/ J/	1.0/10/14/	33 CO7	7C63/72 7C323/56	
According to International Patent Classification (IPC) or to both nation	nal classification and	PC			
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by					
THE A CONC WOLK	1 12 1111.	11.1			
Electronic data base consulted during the International search (name BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data	of data base and, wh	ere practical, s	earch terms use	9d)	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category • Citation of document, with Indication, where appropriate,	of the relevant passa	ges .		Relevant to claim h	No.
A EP 0 341 551 A (BAYER AG) 15 November 1989 (1989-11-15 cited in the application the whole document	5)			1	
Further documents are listed in the continuation of box C.	X Pate	nt family memb	pers are listed in	n annex	
Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance earlier document but published on or after the international filing date document which may throw doubts on priently claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specialled) document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document cannot be document cannot be document cannot be document cannot be document cannot be document cannot be document cannot be document cannot be document cannot be document cannot be document cannot be document cannot be document cannot be document cannot be document cannot be document cannot be document cannot be document cannot be document cannot be document cannot	ment published of date and not in orderstand the process of or particular ret or considered not inventive step of particular ret considered to is combined with oth combination	after the internal conflict with its principle or the classes, the classes of cannot be when the documents the classes involve an investigation obvious	national fling date the application but try underlying the simed invention the considered to the staken above timed invention thinks step when the to other such docu- to a person addied	
e of the actual completion of the international search 18 December 2000	Date of m.	tiling of the linte			
ne and mailing address of the ISA European Palent Office, P.B. 5818 Patentinan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni,	Authorized	officer			-
Fax: (+31-70) 340-3016	K1n	zinger,	J		1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No PCT/EP 00/08466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/194 A61K31/235 A61K31/	495 A61K31/10 A61K31/24
1	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classific	cation and IPC
B. FIELDS SEARCHED	
Minimum documentation searched (classification system followed by classification system followed by classifi	ion symbols)
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	•
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that	even decomposite are included in the fields searched
Documentation searched other than minatum documentation to see sates and	PACI INCRIBUTE DIA MICHARA IN NA INGRA SANTANO
	and whom amelical growth forms (worth
Electronic data base consulted during the international search (name of data b	the and, whose higher search route reserv
	•
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category Citation of document, with indication, where appropriate, of the re	levant passages Relevant to claim No.
·	
	:
	:
·	.
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
Further documents are listed in the continuation of box C.	Y Patent tamily members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :	"I" later document published after the international filing date
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	or priority date and not in conflict with the application but clied to understand the principle or theory underlying the
E earlier document but published on or after the international filing date	invention "X" document of particular relevance; the claimed invention
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or	cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
which is clied to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the
 O° document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 	document is combined with one or more other such docu- ments, such combination being obvious to a person sidiled in the art.
P document published prior to the international filing date but leter than the priority date claimed	*&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 December 2000	
Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk	
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3018	Kinzinger, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent document Publication Cate Patent family Publication date		information on patent family me		Inter nal Application No PCT/EP 00/08466			
EP 341551 A 15-11-1989 GB 2218416 A 15-11-1989 AT 74346 T 15-04-1992 DE 68901105 D 07-05-1992 ES 2033483 T 16-03-1993 GR 3004253 T 31-03-1993 JP 2788055 B 20-08-1998 US 5041638 A 20-08-1991 US 5159097 A 27-10-1992 US 5221760 A 22-06-1993	Patent document cited in search report		Patent family member(s)		Publication		
JP 2788055 B 20-08-1998 US 5041638 A 20-08-1991 US 5159097 A 27-10-1992 US 5221760 A 22-06-1993	EP 341551 A	15-11-1989	AT 743 DE 689011 ES 20334 GR 30042	46 T 05 D 83 T 53 T	15-11-1989 15-04-1992 07-05-1992 16-03-1993		
US 5221760.A 22-06-1993		en en en en en en en en en en en en en e	JP 278809 US 504163	55 B . 38 A	18-01-1990 20-08-1998 20-08-1991		
				50 A	27-10-1992 22-06-1993		
	*	·	-				
	÷						
	; , ,						
	:	1					
The state of the s	i serie o j			4:	Survey are		
		1			andle a nelidikahan i ise ada a		
	**	***		,	1 2 2		
$\frac{\partial u}{\partial x} = \frac{\partial u}{\partial x} + $	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			•	3 - 2 - 1 - 1 - 1 - 5 - 5 - 5 - 5 - 5 - 5 - 5		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

rnted reales Aktenzeichen
PCT/EP 00/08466

				 		
A. KLASSI IPK 7	CO7C69/94 CO7C65/24 CO7C317/46	DUNGSGEGENSTAND C07C69/76 C07C69/92 C07C229/52	CO/C65/28	C07C63/33 C07C323/62 C07D213/64	C07C323/5	6 •
Nach der in	ternationalen Patentklassli				00,0200,0	·
	RCHIERTE GEBIETE					
Recherchies IPK 7	ner Mindesiprüfstoff (Klas CO7C A61K	stikalionssystem und Kla	assifikationssymbole)			
				iese unter die recherchiert		
Während de	r Internationalen Recherci	ne konsultierte elektronis	che Datenbank (Name d	er Datenbank und evil. ve	invendate Suchbegr	lie)
BEILST	EIN Data, CHEM	1 ABS Data				
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHEN	IE UNTERLAGEN			2.4	
Kalegorie*	Bezeichnung der Veröffe	antlichung, sowell erforde	rlich unter Angabe der i	Betracht kommenden Te	ile B	etr. Anspruch Nr.
Α	15. Novembe	il A (BAYER AG er 1989 (1989- eldung erwähnt ookument	-11-15)		1	
			-			
						·
						<u>.</u>
	are Veröffentlichungen sin ahmen	d der Fortsetzung von Fe		Slehe Anhang Patentla		West that the file of the
'A' Veroffen	Kategorien von angegebi dichung, die den allgemei chi als besonders bedeut:	nen Stand der Technik	lefiniert, oc	ätere Veröffentlichung, die Ier dem Prioritätedatum ve inneldung nicht kollidiert, a findung zugrundeliegende	rölfentlicht worden ondern nur zum "Ve	ist und mit der
F' Alterna	Informent des ledoch on	am order nach dem inte	mationalen Ti	neorie angegeben ist	the second second and the	District Action of Section 1
"L" Veröffen	iedatum veröffentlicht wor tlichung, die geeignet ist, en zu lessen, oder durch o n im Recherchenbericht o	einen Prioritätsenspruch In das Veröffentlichungs	zweiteinan er- Kz datum einer er	rölfentlichung von besond inn allein aufgrund dieser i finderischer Tätigkeit beru röffentlichung von besond	Veröffentlichung nic hend betrachlet wer	hi als neu oder auf
soli ode ausgefi	er one mus expens expoeren	pesougeteu Punio midei	Benevier (we Pa	nn nicht als auf erfinderisc erden, wenn die Verbfienti	cher Tëligkelt beruhe	ind betrachtet
O Veröffer eine Be *P* Veröffen	riichung, die sich auf eine mutzung, eine Ausstellung dichung, die vor dem inte	mündliche - Ottenbarung 3 oder andere Maßnahm mationalen - Anmeldedah	vien bezieht de um, aber nach	eröffantlichungen dieser Kr esse Verbindung für einen i röffentlichung, die Mitglied	stegorie in Verbindu Fachmann nahellege	ng gebracht wird und
	enspruchten Prioritätsidat Jachtusses der Internatio		OI .	seendedatum des internati		
	3. Dezember 20			02/01/2001		
Name und P	estanschrift der internation	nalen Racherchenbehörd mt, P.B. 5818 Patentilaan		wollmächtigter Bedlenstet		erfor a registration of
	NL - 2280 HV Rüswill Tel. (+31-70) 340-20 Fax: (+31-70) 340-30	40, Tx. 31 651 epo ni,	,	Kinzinger, J		

Fourthlett PCT/ISA/210 (Blast 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

inter males Aktenzeichen PCT/EP 00/08466

	SSIFIZIERUNG DES AM	MELDI INGCCECCONOTANT			T/EP 00/		
IPK :	7 A61K31/192	MELDUNGSGEGENSTANDES 4 A61K31/235 A	61K31/495	A61K31/10	A61K3	1/24	
Nach der	r internationalen Patentkia	assifikation (IPK) oder nach der na	tionalos Massaures			4	
B. RECH	HERCHIERTE GEBIETE	The state of the s	MATERIAL PROPERTY AND ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY AND ADDRESS OF THE PROPERTY AND ADDRESS OF THE PROPERTY AND ADDRESS OF THE PROPERTY AND ADDRESS OF THE PROPERTY AND ADDRESS OF THE PROPERTY AND ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY AND ADDRESS OF THE PROPERTY AND ADDRESS OF THE PROPERTY AND ADDRESS OF THE PROPERTY AND ADDRESS OF THE PROPERTY AND ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY ADDR	und der IPK			
Recherch	hlerter Mindestprütstoff (K	iassifikationssystem und Klassifik					
	and and richt zum Mind	estprüfstoff gehörende Veröffentlic	hungen, sowelt diese	unter die recherchier	ten Gebiete lai	len	
Wahrend o	der internationalen Reche	rche konsultierte elektronische Da	tenbank (Name der E	atenbank und evil ve	meandale Sec	hhamilla)	
						- Company	•
C ALCUM	ECCLOS IN			_			
Kategorie*	BEZEICHTLICH ANGESEHE						
	The state of the s	fantlichung, sowell erforderlich und	er Angabe der in Bet	rachi kommenden Tel	le	Betr. Anapruch Nr.	
							_
			•		- 1		
					.		
- 1							
					- 1		
- 1							
- 1					1		1
	,				-		1
					- 1		1
Weltere	Veröffentlichungen eind d	der Fortsetzung von Feld C zu					
		in Veröffentlichungen		Anhang Palentfamilie			
	a	41 AGLOSSININISCURIONIO				landar A	
aber nicht	als besonders bedeutsers	n Stand der Technik deliniert,	oder dem (röffentlichung, die nac Prioritätedatum veröffe nicht knilidiet ennde	STATE OF CASE	an much tall cost . "The	I
aber nicht Anmeldeck	als besonders bedeutsern urnent, das jedoch erst an atum veröffentlicht worder	n Sland der Technik deliniert, n anzusehen ist n oder nach dem internationalen	oder dem (Anmeldun Erfindung : Theoria an	nicht kollidiert, sonde rugrundeliegenden Pri	om nur zum Vi	an und mit der Protendals des der ihr zugrundelsegenden	
aber nicht återes Dok Anmeldeda Veröffentlich	als besonders bedeutsam turnent, das jedoch erst an atum verörlentlicht worder hung, die geeignet ist, eine	n Stand der Technik deliniert, n anzusehen ist n oder nach dem internationalen n ist en Priortätspesprach zweitelbes	oder dem i Anmeldung Erfindung : Theorie an "X" Veröffentlici	p nicht kollidiert, sonde rugrundelisgenden Pri gegeben ist rung von besonderer i	ern nur zum Vollnzips oder der	ar und mit der erständnis des der ihr zugrundesegenden	
aber nicht atteres Dokt Anmeldeda Veröffentlich scheinen zu anderen im soll oder die ausgeführt) Veröffentlich	als besonders bedeutsarr surnent, das jedoch erst an attum veröffentlicht worder hung, die geeignet ist, eine zu lassen, oder durch die e zu lassen, oder durch die e de aus einem anderen bes	n Stand der Technik deliniert, n anzusehen ist n oder nach dem internationalen n ist n Prioritätsanspruch zweiteinaff tas Veröffentlichungsdaum einer nnten Veröffentlichung belegt wer onderen Grund angegeben ist (wi	oder dem i Anmeidun Erfindung Theorie an 'X' Verölfentlich er- kann allein erfinderisch den "Y' Verölfentlich e kann nicht	nicht kollidert, sonde zugrundeliegenden Pr gegeben ist nung von besonderer i aufgrund dieser Verör er Täligkeit beruhend umg von besonderer i ein er direkterer iste set en der	om nur zum Veinzips oder der Bedeutung: die Kentlichung: nie betrachtet wei Bedeutung: die	au und me der strätlindhis des der ihr zugrundellegenden beanspruchte Erflodung hill als neu oder auf den men der euf beanspruchte Erflodung	
aber nicht isteres Dokt Anmeldeda Veröffentlich echelnen zu anderen im soll oder die ausgeführt) Veröffentlich eine Benutz veröffentlich dem beansp	als besonders bedeutsam surrent, das jedoch erst an atum veröffentlicht worder hung, die geeignet ist, einz til lassen, oder durch die c n Recherchenbeschtig gena le aus einem anderen bes hung, die sich auf eine mü zung, eine Ausstellung od aung, die vor dem internati pruchten Proträtisdatum	n Stand der Technik delinieri, n anzusehen ist n oder nach dem internationalen n ist n Prioritätsanspruch zweitelnaft fas Veröffentlichungsdaum einer ninten Veröffentlichung belegt wei onderen Grund angegeben ist (wi ndliche Offenbarung, er andere Maßnahmen bezieht lonalen Aumekledatum, aber nach	oder dem i Anmeldung Erfindung: Theorie an "X" Veröffentlich erfinderisch dem "Y" Veröffentlich er kann nicht werden, we Veröffentlich diese Verbige dese Verbigen in dese verbigen des verbigen des verbig	nicht kollidert, sonder zugrundelissenden Pri gegeben ist ausgrund dieser Verö- er Tätigkeit beruherd umg von besonderer Eils auf erfinderfischer in nis auf erfinderfischer in nis de Veröllertlichen deutschie einen Erchen indum über einen Erchen	om nur zum Vi inzips oder der Bedeutung: die Mentlichung nichten die betrachtet we- Bedeutung: die Fätigient beruh g mit einer oder die in Verbindu	as und me der arratindnis des der ihr zugrundelsegenden beanspruchte Erfindung thi als neu oder auf den ersten er beanspruchte Erfindung end betrachtet. Ir mehleren anderen no gebracht wird und	
aber nicht i älteres Dokt Anmeldeda /eröffentlich scheinen zu anderen im soll oder die ausgeführt) /eröffentlich eine Benutz /eröffentlich dem beansp	als besonders bedeutsam surrent, das jedoch erst an atum veröffentlicht worder hung, die geeignet ist, einz til lassen, oder durch die c n Recherchenbeschtig gena le aus einem anderen bes hung, die sich auf eine mü zung, eine Ausstellung od aung, die vor dem internati pruchten Proträtisdatum	n Stand der Technik deliniert, n anzusehen ist n oder nach dem internationalen n ist en Prioritätsanspruch zweitelhaft ists Veröffentlichungsdatum einer nnten Veröffentlichung belegt wei onderen Grund angegeben ist (wi	oder dem Anneidung Erfindung Erfindung Theorie an 'X' Veröffentig Kann allein erfindertsch kann allein erfindertsch kann nicht warden, we Veröffentig diese Verbi h '&' Veröffentlich	p nicht kollidert, sonder ungrundeliegenden Pri gegeben ist sung von besonderer ist sufgrund dieser Vergi- er Täligkelt beruhend umg von besonderer ist auf arfinderischer in sis auf arfinderischer inn die Veröffertlichun hungen dieser Katego ndung für einen Facturung, die Mäglied ders	om nur zum Vinzips oder der Bedeutung: die Bedeutung: die Berlichtung nie belrachtet wei Bedeutung: die Fätigkeit beruh graft einer ode die in Verbindunann nabellege eiben Patentfa	an und met der arratindnis des der ihr zugrundelsegenden beanspruchte Erfindung chi als neu oder auf den Laure beenspruchte Erfindung end betrachtet ir mehreren anderen ng gebracht wird und mol ist	
aber nicht alteres Dokt Anmeldeds Anmeldeds /eröffentlich echelnen zu anderen im soll oder die ausgeführt) /eröffentlich eine Benutz /eröffentlich e	als besonders bedeutsam urnent, das jedoch erst an aument, das jedoch erst an aument, des jedoch erst an hung, die geeignet ist, eine tit lassen, oder durch die er tit lassen, oder durch die er tit lassen, oder durch die er tit lassen, oder durch die er be aus einem anderen bes hung, die sich auf eine mit zung, eine Aussteltung od ung, die vor dem internati pruchten Prioritätsdatum v hlusses der internationaler	in Stand der Technik deliniert, in anzusehen ist in oder nach dem internationalen in ist in oder nach dem internationalen ist in Prioritätsanspruch zweitischaft isse Veröffentlichungsdettin einer nachen Veröffentlichung belogt wer underen Grund angegeben ist (windliche Offenbarung, eindliche Offenbarung, ein andere Maßnahmen bezieht onalen Anmertdetatum, aber nach veröffentlicht worden ist in Recherche	oder dem Anneidung Erfindung Erfindung Theorie an 'X' Veröffentig Kann allein erfindertsch kann allein erfindertsch kann nicht warden, we Veröffentig diese Verbi h '&' Veröffentlich	nicht kollidert, sonder zugrundelissenden Pri gegeben ist ausgrund dieser Verö- er Tätigkeit beruherd umg von besonderer Eils auf erfinderfischer in nis auf erfinderfischer in nis de Veröllertlichen deutschie einen Erchen indum über einen Erchen	om nur zum Vinzips oder der Bedeutung: die Bedeutung: die Berlichtung nie belrachtet wei Bedeutung: die Fätigkeit beruh graft einer ode die in Verbindunann nabellege eiben Patentfa	an und met der arratindnis des der ihr zugrundelsegenden beanspruchte Erfindung chi als neu oder auf den Laure beenspruchte Erfindung end betrachtet ir mehreren anderen ng gebracht wird und mol ist	
aber nicht alteres Dokt Anmeldeds Veröffentlich echelnen zu anderen im soil oder die ausgeführt) Veröffentlich eine Benutz veröffentlich dem beansprindes Abech 18. Und Postant Eine Bericht eine Eine Bericht etwa beansprindes Abech Eine Bericht etwa Ber	als besonders bedeutsam urnent, das jedoch erst am situm veröffentlicht worden hung, die geeignet ist, einz tu lassen, oder durch die ei n Recherchenbeschig gena is aus einem anderen bes hung, die sich auf eine mit zung, eine Ausstellung od sung, die vor dem internationaler hkusses der internationaler	in Stand der Technik deliniert, in anzusehen ist in oder nach dem internationalen in ist in oder nach dem internationalen ist im Prioritätsanspruch zweitisthaft isse Veröffentlichungsdetum einer veröffentlichung belogt wer under voröffentlichung belogt wer under Grund angegeben ist (windliche Offenbarung, er andere Maßnahmen bezieht onalen Anmentidetatum, aber nach veröffentlicht worden ist in Recherche	oder dem Anmeldung Erfindung: Theorie an "X" Veröffentlich kann allein erfinderischen Team nicht warden, we Veröffentlich "&" Veröffentlich Absendedat	p nicht kollidert, sonder ungrundeliegenden Pri gegeben ist sung von besonderer ist sufgrund dieser Vergi- er Täligkelt beruhend umg von besonderer ist auf arfinderischer in sis auf arfinderischer inn die Veröffertlichun hungen dieser Katego ndung für einen Facturung, die Mäglied ders	om nur zum Vinzips oder der Bedeutung: die Bedeutung: die Berlichtung nie belrachtet wei Bedeutung: die Fätigkeit beruh graft einer ode die in Verbindunann nabellege eiben Patentfa	an und met der arratindnis des der ihr zugrundelsegenden beanspruchte Erfindung chi als neu oder auf den Laure beenspruchte Erfindung end betrachtet ir mehreren anderen ng gebracht wird und mol ist	

Seite 2 von 2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interf valos Aldenzelchen
PCT/EP 00/08466

lm Reche ngeführtes F	rchenberici Patentdoku	nt ment	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentiamilie		Datum der Veröffentlichung	
EP 34	1551	A	15-11-1989	GB	2218416	Α	15-11-1989
				AT	74346	T	15-04-1992
				DE	68901105	D	07-05-1992
				ES	2033483	T	16-03-1993
			Bi AMK menya	REGRO	.3004253	T	31-03-1993
			erogin america	JP	2015045		18-01-1990
				JP	2788055	В	20-08-1998
				ÜS	5041638	A	20-08-1991
				ÜS	5159097		27-10-1992
				US	5221760	A	22-06-1993

Formblett PCT/ISA/210 (Arthung Patentiamille)[Juli 1992]

THIS PAGE BLANK (USPTO)

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:
□ BLACK BORDERS
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
FADED TEXT OR DRAWING
☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
Потнер.

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)